

sobre la distribución de los pigmentos y de allí el nombre de **Intermedin**. Si bien es cierto que los extractos de lóbulo posterior poseen también este efecto, que aun puede ser observado con los extractos de lóbulo anterior, es más bien el resultado de una invasión del tejido de la pars intermedia hacia los otros lóbulos. Por lo demás, es perfectamente sabido hasta qué punto es casi inseparable la parte intermedia del lóbulo posterior. Es muy importante señalar que la secreción de Intermedin es estimulada por la luz solar y que los cambios observados en la rana por exposición exagerada a la luz son en todo semejantes a los que se obtienen por la inyección de Intermedin.

Este Intermedin posee además un marcado efecto antidiurético y en ello se relaciona con el lóbulo posterior. La acción antidiurética, sin embargo, es menor que la que se obtiene con iguales cantidades de extracto de lóbulo posterior.

Las hormonas segregadas principalmente por el lóbulo posterior son por lo menos dos: una fracción conocida con el nombre de **ocitocina** o **Pitocina**, que provoca la contracción de la musculatura uterina, y otra que es la **vasopresina** o **Pitresina**, responsable de los efectos sobre los vasos sanguíneos y la musculatura intestinal. El efecto antidiurético, que algunos han atribuido a una hormona separada, está más bien ligado al factor vasopresor. La fuente de obtención de estas hormonas es la hipófisis del buey y su potencia se estandariza por la acción sobre la musculatura lisa, expresada en las contracciones del útero, del intestino y de las pequeñas arterias.

Los efectos de la administración de extractos de lóbulo posterior de la hipófisis son los siguientes: en el hombre y en los mamíferos, la fracción vasopresora provoca una elevación de la presión arterial, que puede llegar a 20 centímetros de mercurio; esta respuesta se caracteriza porque disminuye cuando se repiten las inyecciones (taquifilaxia). El aumento de la presión arterial es producido por vasoconstricción periférica y es absolutamente independiente del control nervioso. La vasopresina provoca también contracciones de la musculatura intestinal, que se expresan en una ola de contracción peristáltica sobre el colon, que termina en una defecación. Provoca igualmente un vaciamiento de la vesícula biliar (KALK).

La fracción ocitócica ejerce un efecto directo sobre el útero o sobre trozos del mismo. La acción es mucho más enérgica en el útero grávido que en el no grávido. La ocitocina es inhibida por la hormona del cuerpo lúteo. No se conocen con seguridad las relaciones entre estrógenos y ocitocina.

Por último, esta misma fracción posee un efecto inhibitor de la diuresis por acción directa sobre el metabolismo del agua y de las sales y no por efecto renal. La teoría de MOLITOR y PICK, que sostiene que la acción de esta hormona es debida a su efecto sobre un centro cerebral que regula el metabolismo del agua, es desechada actualmente con pruebas experimentales. Se acepta que la acción antidiurética de la hormona es de carácter periférico, es decir, que es la resultante de una movilización de los electrolitos desde sus depósitos.

ENFERMEDADES DE LA HIPOFISIS

Del mismo modo que en el caso de las enfermedades de otras glándulas endocrinas, pueden, hasta cierto punto, clasificarse en trastornos por hipo e hiperfunción. Hay algunos cuadros, sin embargo, que ofrecen dificultades para la inclusión en uno u otro grupo, ya que participan de una pérdida del balance de la función en ambos sentidos.

Distinguimos entonces los siguientes cuadros:

1.—Trastornos del crecimiento por:

- a) Hipofunción, como el enanismo y el infantilismo.
- b) Por hiperfunción, como el gigantismo y la acromegalia.

2.—Trastornos de la nutrición:

- a) Por hipofunción, como la caquexia de SIMMONDS y el enflaquecimiento hipofisiario.
- b) Obesidad hipofisiaria.

3.—Trastornos del metabolismo de la sal y del agua, como la diabetes insípida y el síndrome de retención del embarazo.

Además deberían considerarse las alteraciones del metabolismo hidrocarbonado, que pueden presentarse aisladamente o en combinación con alguno de los cuadros anteriores, como la acromegalia, y que, porque serán consideradas, por lo menos en lo que interesa a la Terapéutica, en el Capítulo Diabetes, no serán descritas nuevamente. Por iguales consideraciones, los trastornos gonadótropos de la hipófisis, íntimamente ligados a los trastornos de las glándulas sexuales, serán tratados en el Capítulo correspondiente.

1.—Trastorno del crecimiento

a) HIPOFUNCION, ENANISMO E INFANTILISMO.—Son grados diferentes de una insuficiencia hipofisiaria. La causa más corriente, sobre todo en los casos más marcados, es la existencia de un tumor que, por vecindad, comprime y provoca la atrofia de la glándula, interrumpiendo las conexiones hipófisis-cerebro.

El infantilismo y el enanismo se caracterizan por un desarrollo mental completo, por un desarrollo corporal retardado o deficiente, porque las epífisis de los huesos quedan abiertas por años, porque se acompaña de hipogonadismo y por cierta tendencia familiar de la enfermedad. El cuerpo es bien proporcionado.

Tratamiento.—El tratamiento consiste en el empleo de los preparados hormonales de diferente procedencia que contienen el principio de crecimiento; todavía, con el carácter de ensayo y no existiendo en consecuencia nada definitivo, pueden obtenerse algunos de ellos. Tratamientos prolongados con hormona de crecimiento han conseguido obtener algunos resultados en el enanismo, pero mejor que en esos casos, en el simple infantilismo. Nada se consigue cuando ya las epífisis están soldadas.

Deben emplearse dosis grandes y en forma continuada. El efecto de estos preparados termina en general dentro de las 24 horas de la inyección y se aconseja emplear la vía parenteral debido a la ineficacia demostrada insistentemente de su administración oral.

Las preparaciones que se emplean son:

Extracto pituitario anterior. Squibb. Es una solución acuosa alcalina, que contiene los factores tireótropo, de crecimiento y sexual, de la glándula pituitaria de vacunos. La unidad de potencia se define como la cantidad que, inyectada diariamente por 10 días consecutivos a una rata hembra adulta de 250 g. de peso, provoca un aumento del 10% del peso corporal en el plazo de 11 días. La preparación se suministra en ampollas de 10 cc. para inyección intramuscular. Cada cc. contiene 10 unidades rata.

Antultrin C. Parke Davis & Co. Pretende incluir solamente el principio de crecimiento. Esta preparación se estandariza en ratas intactas y cada unidad rata se define como la cantidad diaria de hormona que, inyectada por vía intraperitoneal en al rata hembra y de 6 meses de edad, provoca un aumento de peso superior al 1% por día al de los controles, en un período por lo menos de 10 días. Lo mismo que la anterior, se entrega en ampolletas de 10 cc.; cada cc. contiene 10 unidades rata.

Phyon. Wilson. Se da habitualmente en inyección intramuscular o subcutánea, a dosis de 2 a 5 cc. La dosis semanal media es de 6 a 10 cc.

A pesar del pesimismo de muchos autores con respecto a la potencia de estos extractos y los resultados que en general se han obtenido en la Clínica, queremos señalar que GOLDZIEHER anota haber obtenido bue-

nos resultados con la administración oral de glándula total a grandes dosis, por ejemplo, 0,90-3,60 g. por día.

También es un recurso de algún interés la administración de extracto tiroideo, aconsejándose su empleo a dosis relativamente pequeñas, 5 a 10 cg. por día, siendo muy recomendable comenzar siempre con dosis todavía menores y elevándolas de acuerdo con la respuesta.

Igualmente se aconseja la administración de una dieta equilibrada y rica en vitaminas, sobre todo de vitamina B1 y de preferencia en inyecciones.

Se han ensayado también los injertos, que hasta ahora no han dado resultado alguno.

La Terapéutica debe ser continuada por lo menos durante tres meses controlando los resultados, especialmente por el estudio radiológico del esqueleto, antes de declararla inútil.

CRIPTORQUIDISMO.—El problema más grave en el tratamiento del enanismo e infantilismo es indudablemente el de la corrección del crecimiento, pero lleva involucrado en ocasiones otros problemas, como el hipogonadismo, que incluye el criptorquidismo. Hay grandes discrepancias de apreciación sobre los resultados que se obtienen con distintos tratamientos sobre esta complicación y sobre las indicaciones operatorias de la misma. Para GOLDZIEHER, el mejor criterio consiste en una cuidadosa inspección de los genitales externos, los que en caso de estar bien desarrollados, escroto y pene, y especialmente cuando se acompañan de un criptorquidismo solamente unilateral no hay motivos para justificar la suposición de un déficit de la función gonadótropa de la hipófisis y en consecuencia, ningún resultado debe esperarse de una Terapéutica en este sentido, en contraposición con lo que sucede en el síndrome de FROEHLICH con o sin criptorquidismo bilateral.

La terapéutica del criptorquidismo y de la hipoplasia de los testículos exige el empleo de dosis masivas del factor A. P. L. (extracto de orina del embarazo) o Prolan a dosis de 500 unidades rata tres veces por semana en combinación con extractos del lóbulo anterior de la hipófisis. El descenso se obtiene en un plazo medio de 6 a 10 semanas; pero la mejoría de la hipoplasia testicular exige un plazo mayor. El pene a menudo permanece de tamaño reducido, aun después de la pubertad y a pesar de que el tratamiento haya conseguido llevar los testículos hasta un desarrollo satisfactorio. Se puede obtener un desarrollo normal y supernormal por el uso de enormes dosis del factor A. P. L.; pero el tratamiento con testosterona a dosis de 10 a 25 mg. cada 5 días es preferible; 8 a 10 inyecciones bastan habitualmente para aumentar el tamaño del pene. Para mayores detalles sobre el empleo de Prolanes y Gonadotropinas, véase más adelante.

b) **HIPERFUNCION. GIGANTISMO.**—Una excesiva actividad del lóbulo anterior de la hipófisis, que estimula el crecimiento durante la infancia, antes del cierre de las epifisis de los huesos largos, aumenta la estatura.

El tratamiento aconsejado por algunos consiste en el empleo de la Radioterapia, pero no es menos cierto, como otros objetan, que ella tiene el grave peligro de lesionar las otras funciones de la pituitaria. Se dice que no debe tomarse iniciativa alguna para limitar el crecimiento mientras el niño no sobrepase una estatura de 1,50 metro, por cuanto un crecimiento primitivamente alarmante puede detenerse posteriormente y quedar la estatura del adulto dentro de límites normales. Los procedimientos que, en teoría al menos, deben dar resultados eficaces para la detención del crecimiento, son aquellos que propenden a la maduración de los procesos de osificación en la unión epifisiaria. Estos factores, que apresuran tal ma-

duración, son las hormonas sexuales y el tiroideo. Todos ellos y especialmente los andrógenos y estrógenos, han sido usados en algunos casos y los resultados solamente pueden estimarse como de una experiencia, sin que se pueda dar precisión alguna con respecto a las dosis y los planes del tratamiento.

ACROMEGALIA.—Cuando la hipersecreción de la pituitaria en factor de crecimiento tiene lugar después de la osificación de las epifisis, tanto los huesos como los tejidos blandos sufren los cambios conocidos con el nombre de acromegalia. Cuando el diagnóstico de acromegalia se hace durante el período de hiperactividad de la glándula, hay indicación terapéutica.

Desde luego, los casos de acromegalia con tumor de la hipófisis tienen como tratamiento la ablación quirúrgica y la Radioterapia. Si no se comprueba la existencia de un tumor parece preferible el empleo de estrógenos a grandes dosis, con lo cual se consigue, a veces, un beneficio, por lo menos temporal. En teoría también puede emplearse la Testosterona, siempre que no se trate de una mujer en menopausa y con tendencia a la virilización. El objetivo del tratamiento en general consiste en la supresión de las molestias, especialmente de las cefaleas y trastornos visuales y en la corrección de los posibles trastornos endocrinos asociados, tales como bocio, mixedema, diabetes, etc.

2.—Trastornos de la nutrición

a) **HIPOFUNCION. CAQUEXIA HIPOFISIARIA DE SIMMONDS.**—La insuficiencia del lóbulo anterior de la hipófisis en factor de crecimiento en el adulto no se encuentra asociada a ningún síndrome y se acepta universalmente que la caquexia hipofisiaria es la consecuencia, no de esta insuficiencia unilateral, sino de un fracaso completo del lóbulo anterior de la hipófisis.

Sobre la causa de esta afección nada se sabe y su síntoma cardinal es el enflaquecimiento progresivo y rebelde a todos los medios ensayados para detenerlo. Se acompaña también de otros síntomas, como la caída de los pelos y dientes, astenia, marcada hipotensión y, sobre todo, de un metabolismo basal notablemente descendido, sólo comparable con las cifras que se obtienen en el mixedema. Se trata de una afección muy grave, que termina habitualmente en coma.

La forma frustra de la afección se conoce con el nombre de enflaquecimiento hipofisiario.

Tratamiento.—El tratamiento consiste en la administración de extractos potentes del lóbulo anterior de la hipófisis, que contengan por lo menos las más importantes hormonas que allí se secretan. La dificultad consiste en que no hay en el momento actual un preparado de acción segura en este sentido. De allí que en la apreciación de la mayoría de los autores, el resultado del tratamiento sea absolutamente decepcionante. GOLDZIEHER se demuestra algo más optimista y dice haber obtenido éxitos con la administración oral de extracto pituitario del lóbulo anterior a grandes dosis y de un modo absolutamente empírico. VON BERGMANN aconseja el injerto de lóbulo anterior de hipófisis.

Ante la pobreza de los resultados por la terapéutica hormonal de reemplazo, puede contemplarse el posible empleo de otras hormonas; por ejemplo, debido al notable descenso del metabolismo basal, algunos indican la administración de tiroideos; su empleo es objetable por el peligro que encierra, y lo mismo debe decirse del uso de las hormonas sexuales. En reali-

dad, la indicación más útil, que puede en algunos casos llegar a ser la salvación del enfermo, es la hormona de la corteza suprarrenal; inyecciones de desoxicorticosterona en altas dosis es lo más aconsejable, complementado con una dieta rica en vitaminas.

b) OBESIDAD HIPOFISIARIA Y OBESIDAD EN GENERAL.—Se acostumbra clasificar la obesidad en exógena y endógena, siendo la primera el resultado de un balance inadecuado entre la cantidad de alimentos ingeridos y las necesidades metabólicas del organismo; superando los primeros a las segundas, el organismo deposita el excedente en forma de grasas. La obesidad endógena sería debida a un descenso del metabolismo por influencias endocrinas y entre éstas, de la hipófisis, de la tiroides, de las gónadas, etc. La delimitación de estas dos diferentes formas de obesidad es más bien una abstracción que en la práctica no puede hacerse sino en casos muy excepcionales. Efectivamente, la obesidad exógena aparece como una rareza extraordinaria y si bien aparentemente puede inclinarse el médico a apreciar los datos en favor de su diagnóstico, un estudio más detenido indicará casi constantemente la participación endocrina dentro del cuadro. Para ello señalamos dos nociones que aclaran el hecho: el aumento del apetito, es decir, la bulimia, que conduce a un exceso de ingestión de alimentos, es generalmente la expresión de un trastorno endocrino de la nutrición y constituye un síntoma de la alteración, especialmente del metabolismo de los carbohidratos. No hace falta sino señalar que tal síntoma se presenta habitualmente en la diabetes sacarina y que se presenta igualmente en los estados hipoglucémicos, sean ellos producidos por un hiperinsulinismo o por un hipopituitarismo. Este concepto ya restringe enormemente la posibilidad del hallazgo de una verdadera obesidad exógena. Pero todavía hay más; en el individuo sano, el aporte alimenticio sufre constantes fluctuaciones por encima y por debajo de los requerimientos energéticos del organismo y, sin embargo, el balance de estos sujetos se mantiene inalterable. A una ingestión de alimentos por encima de las necesidades metabólicas, se agrega, como mecanismo de compensación, una elevación constante del metabolismo y, por el contrario, una dieta de desnutrición o de hipoalimentación conduce rápidamente a la adaptación en un metabolismo descendido (mayores detalles sobre este asunto se dan en la página 186). Así, en el sujeto normal, una dieta más rica que la requerida no lleva al engorde y es principalmente a través de la acción dinámica-específica de las proteínas que la elevación del metabolismo basal se hace. Un aumento de las oxidaciones es del orden del 18% si el exceso de proteínas es relativamente pequeño, pero puede subir hasta un 46% con una mayor ingestión (RUBNER).

Todavía debemos señalar que el gasto de energía producido por la actividad muscular es muy diferente en el caso del sujeto obeso y del normal. Es bien sabido que el obeso realiza un mismo esfuerzo físico con un menor consumo de oxígeno que el sujeto sano, y esto no puede ser explicado solamente por cambios dietéticos, sino que tiene como base un trastorno metabólico de origen endocrino.

No cabe ninguna duda que la mayor importancia en estos trastornos la tienen las perturbaciones de la función hipofisiaria. Ella regula la acción dinámica-específica de los alimentos, especialmente de las proteínas. Una disminución de esta acción dinámica-específica es característica de la insuficiencia pituitaria. Tiene intervención en el metabolismo de los carbohidratos y por eso es que cuando en la historia del paciente se compruebe una predilección de consumo por estos alimentos, la sospecha de hipopituitarismo es razonable.

Por fin, la hipófisis interviene en el metabolismo de las grasas y en la producción de cuerpos quetónicos.

No puede negarse la responsabilidad de otras glándulas endocrinas en los cuadros de obesidad; son: la corteza suprarrenal (instrumento de fijación de grasa, de agua y de sales en los tejidos), el cuerpo tiroides (por su influencia en el metabolismo general) y las hormonas sexuales; pero es necesario recordar también que la intervención de estas glándulas endocrinas está supeditada a la función hipofisiaria y todas, cual más cual menos, al alterar su función, influyen secundariamente a la hipófisis.

Señalamos, por último, la argumentación de algunos autores en favor de la obesidad exógena en el sentido de la normalización del peso de estos enfermos por la simple restricción del consumo de alimentos, lo que para ellos sería la prueba inequívoca de que tales tipos de obesidad existen en realidad. Para refutar este argumento dice con mucha razón GOLDZIEHER, que el requerimiento hormonal del organismo está en relación con su peso corporal y que si se procura un entlaquecimiento por cualquier procedimiento, la disponibilidad de hormonas de estos organismos que no ha sido alterada, queda, ante una reducción de peso, en mejores condiciones para cumplir con los requerimientos. Se rompe en esta forma un círculo vicioso: con un peso corporal más próximo a la normal y con un relativamente menor requerimiento hormonal, la hipófisis tiene mejores probabilidades de realizar con éxito su tarea.

Sintomatología.—La peculiar distribución de la grasa en los diversos tipos de obesidad permite en general un diagnóstico muy seguro sobre la calidad endocrina del trastorno.

La forma hipofisiaria se caracteriza por los típicos depósitos de grasa a nivel de los puntos trocánteros, del abdomen en la región suprapubiana y en los rollos de los flancos. Además existe un discreto depósito de grasa en la parte alta de los brazos y de los muslos; ordinariamente los antebrazos y las piernas quedan libres y hacen un marcado contraste con el resto del cuerpo. La cara y el cuello pueden ser los de un obeso, pero hay una gran diferencia con el cuello de toro del obeso hipotiroideo y la cara de luna llena de la obesidad suprarrenal. La obesidad hipofisiaria se caracteriza además por la ausencia o disminución de la acción dinámica-específica en el 86% de los casos (de ordinario la elevación del metabolismo por la ingestión de la comida de prueba es de un 30%; en estos casos varía entre el 8 y el 10%), por la relativa linfocitosis con eosinofilia y por el aumento del ácido úrico, del colesterol y de cloruros en la sangre (GOLDZIEHER).

La obesidad hipotiroidea es mucho menos frecuente y se tiende en la actualidad a estimarla, cuando existe, como una condición secundaria, ligada a una enfermedad de la hipófisis. La distribución de la grasa en estos casos es también peculiar y se desarrolla más lentamente y sin relación con la pubertad y el embarazo. Los depósitos de grasa de la obesidad hipotiroidea son los siguientes: gran acúmulo en la parte posterior del cuello y parte alta del tórax, en las nalgas y en los pechos.

El tipo suprarrenal se caracteriza por la cara de luna llena y signos de virilismo en la mujer. A diferencia con lo que sucede en los demás casos, existe en él una disminución de la tolerancia por los hidratos de carbono y una hipertensión arterial.

La obesidad por disminución de las hormonas sexuales provoca un aumento de los depósitos de grasa a nivel de las regiones trocánteranas y de la parte baja del abdomen. La obesidad está ligada a la castración y a la menopausa, y en el hombre coexiste con una estatura eunucoïdal.

Todavía queda una variedad de obesidad, que es la llamada obesidad cerebral, que suele observarse como una secuela de la encefalitis letárgica y que está ligada a trastornos del metabolismo del agua y de las sales, por

lesiones del centro mesocefálico. Son lesiones que interfieren en la función, no sólo del lóbulo posterior de la hipófisis, sino también del lóbulo anterior, bloqueando las conexiones de la glándula en el tractus hipofisiario-supraóptico. En último término, la obesidad llamada cerebral, es también una obesidad hipofisiaria. La única diferencia estriba en la naturaleza y localización de la lesión primaria.

Distrofia adiposo-genital o Enfermedad de FROEHLICH.—En esta enfermedad existe, junto con un trastorno de la nutrición, un retardo del desarrollo sexual; pero para que haya derecho a hacer el diagnóstico, es necesario que la disfunción de la hipófisis tenga lugar antes de la adolescencia. Aquellos casos en que la atrofia de los genitales ocurre después de la maduración sexual, aun cuando se asocie a una obesidad hipofisiaria, no constituyen la distrofia adiposo-genital. Esta enfermedad es una de las más frecuentes endocrinopatías y sus características clínicas son: pequeña estatura, pero con un desarrollo bien proporcionado; la obesidad se distribuye en la parte baja del abdomen, en los flancos, en los segmentos proximales de los brazos y de los muslos y es, en resumen, idéntica a la adiposidad pituitaria. El acúmulo peripélvico acentúa la feminidad en la mujer y da al niño un aspecto femenino. Las mamas son pequeñas y el desarrollo genital está notablemente retardado. El metabolismo basal es generalmente bajo, lo mismo que la acción dinámico-específica. Hay hipoglicemia y aumento del ácido úrico y del colesterol sanguíneo. Con mucha frecuencia se asocia a trastornos psíquicos, mentales y a molestias cefálicas, del tipo de las cefaleas, modificaciones del campo visual y aun parálisis oculares motoras.

Enfermedad de DERCUM o adiposidad dolorosa.—Es un síndrome difícil de clasificar. Las lesiones anatómicas son de las más variadas en esta enfermedad. Se la ha descrito principalmente como originada por adenomas y adenosarcomas de la hipófisis. Otras veces no se han encontrado cambios específicos en la glándula y, en cambio, se encontraron lesiones del tiroides y aun de los ovarios. La enfermedad de DERCUM se presenta siempre en un obeso. La distribución de la grasa es generalmente del tipo peripélvico, pero lo característico de la afección es la presencia de nódulos de grasa en el tejido celular subcutáneo, de tamaño variable, desde el pequeño nódulo hasta el gran lipoma, espontáneamente doloroso o doloroso solamente al tacto.

Tratamiento.—El tratamiento de la obesidad es un problema médico y no estético. El obeso solamente puede ser considerado como un individuo en un estado de salud aparente. Las expectativas de vida del obeso son limitadas, si nos atenemos a las estadísticas de las Compañías de Seguro y, por lo demás, la Clínica nos enseña que la obesidad es causa favorecedora de un sinnúmero de afecciones, entre las cuales citamos especialmente la diabetes y las enfermedades cardiovasculares.

El tratamiento de la obesidad descansa principalmente en la adopción de la dieta apropiada. El médico no está autorizado para hacer empleo de ningún medicamento mientras no se hayan dado hasta en sus menores detalles las características de la dieta.

La primera condición a este respecto es la restricción del aporte calórico. Se darán dietas de hiponutrición tanto más restringidas cuanto mayor sea el grado de la obesidad y cualquiera que sea el tipo de la obesidad en que el enfermo se incluya. Para la gran mayoría de los casos, el punto de partida debe estimarse en una reducción del 40 al 50% del aporte energético calculado para el peso standard del sujeto; si los requerimientos para el enfermo son de 2500 calorías, la dieta debe comportar alrededor de 1250 a 1400 calorías como máximo. Para los casos más graves, la reducción puede y debe llevarse a límites extremos. EVANS y STRANG aconsejaron,

hace algún tiempo, dietas de 300 a 400 calorías y nosotros hemos empleado con éxito dietas ligeramente más ricas, de alrededor de 600 calorías. Sobre las características cualitativas de la dieta, éstas deben ser: aporte proteico suficiente para el reemplazo diario del proceso metabólico en lo esencial; se darán 1 a 1,5 g. de proteínas por k. de peso standard. En realidad, esta cantidad de albúminas, que en los casos corrientes es de 60 a 90 g. podrá ser disminuída todavía; pero se estima que una riqueza relativa en proteínas ofrece las ventajas de ejercer una acción dinámico-específica de intereses y que además las funciones endocrinas insuficientes también sufren una influencia favorable con estas dietas ricas en albúminas. La dieta debe ser además notablemente restringida en carbohidratos y contener sólo un minimum de grasas. En esta forma, el organismo se ve obligado a quemar sus propias reservas de grasas y no existe peligro, por otro lado, de una acidosis, por cuanto las albúminas proveen con cierto margen de seguridad a su apropiada combustión. En resumen, la dieta media se compondrá de unos 90 a 100 g. de proteínas, de 40 a 50 g. de hidratos de carbono y de 10 a 20 g. de grasas:

100 x 4 =	400	(albúminas)
60 x 4 =	240	(hidratos de carbono)
20 x 9 =	180	(grasas)
<hr/>		
Total	820	calorías.

Esta dieta produce de 800 a 900 calorías. En su confección se emplean preferentemente las carnes magras, leche o leche descremada, las claras de huevo, combinadas con liberales raciones de vegetales al 5% de hidratos de carbono y frutas.

Con respecto al aporte vitamínico de estas dietas, el problema es de importancia secundaria, desde luego porque la reducción de los alimentos reduce los requerimientos de vitaminas; por lo menos, este es un hecho evidente en lo que se refiere al requerimiento de vitamina B en relación con el suministro de hidratos de carbono. Además, tales dietas contienen un aporte suficiente en vitaminas C y B, existiendo sólo una carencia relativa de vitamina A, pero por la gran reducción de las grasas, existe hasta cierto punto una compensación en el gran aporte de contenido de provitamina o caroteno en los vegetales.

Otros aspectos de la dieta se refieren a la restricción de líquidos. Esta restricción se impone por lo menos cada vez que el balance de líquidos sea desfavorable, es decir, que el enfermo demuestre una marcada tendencia a la retención, y del mismo modo debe restringirse en esos casos el consumo de NaCl.

Si no existe tendencia a la hipoglicemia espontánea o provocada por el régimen, es preferible dar esta dieta poco fraccionada, es decir, solamente en 3 comidas relativamente abundantes, porque con ello se obtiene una mayor acción dinámico-específica; pero si existe hipoglicemia es necesario fraccionar la dieta en 4, 5 o más comidas en el día, con el objeto de oponerse a las molestias de tal condición.

El régimen quedará compuesto así:

Desayuno: una taza de té o café con 4 cucharadas de leche y sacarina; dos tajadas de pan, de 20 g. cada una.

Almuerzo y comida: 150 g. de carne flaca o pescado, con 5% de grasas, tales como carnes de ave, pescado, congrio; dos claras de huevo; 150 g. de vegetales al 5% aliñados con jugo de limón o vinagre, pero sin aceite o cuando más con aceite mineral; una fruta, naranja o manzana, de aproximadamente 100 g.; una taza de té puro.

Esta dieta tiene más o menos 100 g. de albúmina, 18 g. de grasa y 60 g. de hidratos de carbono, lo que da un total de 800 calorías.

Si los resultados con la dieta sola no son satisfactorios, se autoriza el empleo de algunos medicamentos.

Organoterapia.—El extracto de lóbulo anterior de hipófisis por vía oral y a grandes dosis se ha demostrado eficaz. Se administran diariamente de 1 a 4 g., pero el procedimiento es extraordinariamente caro.

También ha sido usada por algunos la inyección de extracto de lóbulo anterior, conteniendo la totalidad de los principios activos.

Tiroides.—Resulta necesario en muchos casos administrar tiroides aunque no se trate de obesidad tiroidea; no se hace con el objeto de suplementar una hormona deficiente, sino con el de activar el metabolismo y promover a una acción diurética, mejorando el balance acuoso. Se prescribe el extracto tiroideo a dosis de tanteo, comenzando con cantidades pequeñas. Raras veces es necesario dar más de 20 o 30 cg. de este extracto; es bien sabido además que las manifestaciones de intolerancia son relativamente frecuentes. La única contraindicación para su empleo es que exista anteriormente o se produzca en el curso del tratamiento una marcada taquicardia o un verdadero estado de hipertiroidismo. La duración y la forma de proceder depende de la respuesta del enfermo y de su tolerancia. Se puede dar de un modo continuado durante largo tiempo y a dosis relativamente pequeñas, pero parece que hay ventajas en proceder a las curas intermitentes y a dosis mayores, por ejemplo, después de conocer la tolerancia del enfermo, dar 20 a 30 cg. por 4 a 6 días e interrumpir el tratamiento, para reanudar más tarde. Es el tratamiento llamado del push tiroideo.

Los dinitro compuestos, como el dinitrocresol, el dinitrofenol y otros, han sido usados con este mismo objeto al fracasar los tratamientos habituales. Creen algunos que estos preparados, dándolos cuidadosamente, no son peligrosos. Pero por otro lado, son ya muchos los casos de accidentes que la literatura registra y se justifica el abandono, cada día mayor, de tal terapéutica. Las lesiones visuales, sobre todo la dinitro-catarata como se ha llamado, es un peligro real de su empleo.

Por fin se emplean los medicamentos diuréticos y en especial los **diuréticos mercuriales** (pág. 215), indicados sobre todo cuando hay un trastorno del balance del agua. La inyección de 1 a 2 cc. por vía intramuscular de cualesquiera de estos productos, cada 4 a 6 días, significa para muchos una ayuda eficaz en la cura de la obesidad. Del mismo modo pueden emplearse también, para mantener el volumen urinario por encima de lo normal, los demás diuréticos de la serie xáutica.

Complemento de todo esto es la prescripción de ejercicios físicos, que aumentan la actividad muscular del enfermo y propenden a la combustión de los depósitos de reserva y del mismo modo las operaciones plásticas, que encuentran su indicación en el momento en que la pérdida de peso del enfermo ya es importante y se producen deformaciones considerables en los sitios en que justamente se encontraban los mayores depósitos de grasa.

La terapéutica en el caso de la enfermedad de FROEHLICH exige algunas variantes, sobre todo cuando ella está ligada a la presencia de un tumor. La extirpación de un tumor supracelular se ha llevado a cabo con éxito en algunos casos y es en realidad el único procedimiento útil cuando se trata del craneofaringeoma, que es insensible a la irradiación. La organoterapia se hace en estos casos en la misma forma que en la obesidad de tipo tiroideo, con el agregado de las hormonas sexuales que vienen a ejercer un efecto sinérgico.

En la enfermedad de DERCUM, son los mismos principios los que se adoptan y se obtienen en general buenos resultados con los extractos hipofisarios y con medicación tiroidea.

3.—Trastornos del metabolismo del agua y de las sales

DIABETES INSIPIDA.—Es un hecho aceptado que la diabetes insípida es el resultado de una deficiencia o carencia de los factores antidiuréticos del lóbulo posterior de la hipófisis. Las lesiones que interrumpen la vía supraóptica-hipofisiaria producen estos cuadros; pero la diabetes insípida permanente es el resultado no sólo de la insuficiencia del lóbulo posterior de la hipófisis, sino que también interviene en su producción el lóbulo anterior, cuya actividad debe, como factor sine qua non, estar presente. En principio puede, pues, haber dos tipos de diabetes insípida, una causada por la ausencia del factor antidiurético de la post-hipófisis y otra, por una excesiva producción de hormona del lóbulo anterior. La naturaleza de las lesiones es de lo más variada: han sido descritos los neoplasmas (adenomas, metástasis carcinomatosas), la tuberculosis y las lesiones sifilíticas. Para que el agente patógeno, en su acción sobre esta glándula, llegue a la producción de la diabetes insípida es indispensable que el lóbulo posterior se destruya total o muy seriamente y que el lóbulo anterior quede intacto o, en todo caso, capaz todavía de una función.

Los síntomas cardinales de la diabetes insípida son la poliuria acompañada de polidipsia; las cantidades de orina eliminadas varían considerablemente, pudiendo llegar, como se ha registrado, a 20 litros. La enorme pérdida de agua acarrea indefectiblemente una sed insaciable y mueve a los enfermos a beber también enormes cantidades de agua. Suele acompañarse de un cuadro de cefaleas y disminución del campo visual, lo mismo que de otras manifestaciones endocrinas de la esfera hipofisiaria.

El diagnóstico debe hacerse con la polidipsia primaria, es decir, con las psicopatías.

Tratamiento.—El tratamiento de la diabetes insípida, excepto en los casos de origen sifilítico, es puramente sintomático y consiste fundamentalmente en el empleo del factor antidiurético del lóbulo posterior.

Hipofisina.—Es el extracto del lóbulo posterior de la hipófisis, que contiene sus principios hormonales y que se titula en unidades VÖEGTLIN. 1 U. VÖEGTLIN es igual a la actividad de 0,50 mg. de polvo standard o de su fracción endocrina.

Sobre la acción de la hipofisina, véase pág. 238.

De la F. Ch. III: **Hipófisis** (Extracto del lóbulo posterior, hipofisina, pituitrina). Extracto acuoso del lóbulo posterior de hipófisis de buey o de otro mamífero que contenga todos los principios activos que actúan sobre la musculatura lisa (intestino, vejiga), sobre la musculatura uterina, sobre la circulación y sobre el metabolismo del agua.

Se prepara por extracción ácida del órgano, previamente tratado con acetona, debiendo tener la solución definitiva un pH de 3 a 4.

Solución límpida, ligeramente amarillenta. Se libra de gérmenes por filtración, debiendo ser controlada su esterilidad.

La valoración se limita a medir su actividad oocitocica en U. I. Una U. I. equivale a 0,5 mg. de polvo tipo de hipófisis posterior. Dosis: 3 a 5 U. I.

Hipófisis Lóbulo Anterior. Se prepara de la hipófisis bovina, separada previamente de la parte posterior, desecada a baja temperatura y al vacío.

Contiene los diferentes principios activos que actúan sobre el metabolismo, el crecimiento y sobre la maduración sexual (acción gonadótropa). El más importante es el principio activo gonadótropo que puede ser aislado de la hipófisis misma, del suero de yeguas preñadas y de la orina de mujeres embarazadas.

La actividad de los extractos con acción gonadótropa debe ser expresada en unidades laucha o rata, siendo éstas la mínima cantidad del extracto que en la laucha de 6 a 8 g. de peso o en la rata de 30 a 35 g., dentro de un tiempo de 100 horas, puede provocar en el ovario inmaduro, la maduración folicular y la luteinización del mismo.

Preparados comerciales:

Hipofisina. Instituto Bacteriológico de Chile. Hipofisina débil: cada cc. está dosificado a razón de 3 U. I.; hipofisina fuerte: cada cc. contiene 5 U. I.

Pituitrol. Sanitas.

Hipofisina. Bayer. Cada cc. contiene 10 U. I.

Solución de pituitaria posterior. Abbott.

Extracto pituitario. Lilly.

Extracto de pituitaria posterior. Squibb.

Pituitrin. Parke Davis & Co.

Todos ellos están dosificados según el standard internacional.

Además pueden obtenerse actualmente las fracciones separadas de hormona oclitica y de vasopresina, éstas últimas conteniendo no sólo el factor presor, sino también el factor antidiurético, indicado en el tratamiento de la enfermedad que nos ocupa.

Se encuentran en el comercio:

Pitosina. Parke Davis & Co. Solución acuosa que contiene el principio oclitico titulado en forma que cada cc. contenga menos de media unidad de actividad presora.

Pitresina. Parke Davis & Co. Solución acuosa que contiene los principios presores y antidiuréticos del lóbulo posterior, conteniendo menos de una unidad de actividad oclitica por cc.

Modo de administración y dosis.—La forma habitual de administración es la vía parenteral (subcutánea) del extracto total del lóbulo posterior. Las dosis son en general variables, pero en término medio no es necesario exceder en una sola inyección la dosis de 1 cc. o 10 U. I. El efecto de tal dosis es la supresión de la poliuria por un tiempo medio de 6 a 18 horas.

El método excepcional de administración es la vía nasal, para lo cual se emplea un simple tapón de algodón mojado en una solución de hipofisina o pulverizaciones o bien una pequeña cantidad de polvo del extracto total colocado localmente.

Como complementos del tratamiento y de acuerdo con el estudio del cloro sanguíneo, se indicará un régimen pobre en sal o absolutamente decolorado en los casos hiperclorémicos. Al mismo tiempo, la dieta debe contener una importante cantidad de hidratos de carbono y de grasas, que ejercen un efecto de retención del agua, el cual puede elevarse todavía si se acompaña de administración de algunas dosis de insulina. VILLA ha señalado muy buenos resultados con el tratamiento insulínico en los casos refractarios al tratamiento por hipofisina de la diabetes insípida. Un hecho curioso de señalar es que el empleo de los diuréticos habituales, tales como los diuréticos mercuriales y los derivados xánticos, suele en estos casos provocar una considerable disminución del volumen urinario. Caben además algunas medicaciones sintomáticas destinadas a calmar las molestias asociadas del enfermo; se aconseja el empleo del opio, de la valeriana, del luminal, etc.

El balance final del tratamiento de la diabetes insípida en el momento actual es en realidad decepcionante. El control de las molestias se obtiene parcial o totalmente, pero por corto tiempo y no son pocos los enfermos en que la continuada administración de hipofisina produce más molestias que beneficios.

TRATAMIENTO DE LAS ENFERMEDADES DE LAS GLANDULAS SUPRARRENALES

Anatómicamente, la glándula suprarrenal se divide en la zona medular o tejido cromafín y la corteza; en esta última se conocen tres zonas: la zona glomerular, la zona fascicular y la zona interna o reticular.

Sobre la importancia de estos diversos elementos, nos informa la experimentación: la supresión del tejido cromafín permite la sobrevida del animal sin que ni siquiera haya una diferencia aparente entre los animales operados y los animales testigos. El tejido cromafín secreta la adrenalina. La acción de esta hormona es simpaticomimética. Si se deja establecido el ningún efecto que la supresión de la médula suprarrenal acarrea, todos los fenómenos que pueden observarse por la extirpación de las suprarrenales deben ser imputados a la porción cortical. Pues bien, la suprarrenalectomía mata al animal en corto tiempo, variable según la espe-

cie animal que haya servido a la experiencia. El perro muere aproximadamente en 10 días a raíz de la operación evolucionando el cuadro en la siguiente forma: el animal se recupera y sigue por un corto tiempo bastante bien; después aparecen inapetencia, repulsión por los alimentos, especialmente grasas, vómitos, diarreas, debilidad muscular, convulsiones tetánicas; la presión arterial declina, el corazón se hace lento e irregular, la deshidratación se insinúa y se comprueban algunas modificaciones humorales, como disminución del calcio, eliminación abundante de NaCl por la orina e hipoglicemia. La función de la corteza suprarrenal es, pues, indispensable a la vida y, en síntesis puede decirse, que la hormona secretada por ella, hormona córtico-suprarrenal, tiene por misión mantener el volumen de sangre circulante y regular el metabolismo del agua y la concentración de los electrólitos en las células y en los líquidos tisulares.

INSUFICIENCIA SUPRARRENAL

1.—Insuficiencia suprarrenal crónica. Enfermedad de ADDISON

En la etiología de esta afección, la tuberculosis juega un gran papel; tal vez un 80% de los casos responde a esta causa; en los restantes, se ha comprobado una simple atrofia de la porción cortical de las suprarrenales sin modificaciones de tipo inflamatorio y de etiología absolutamente incierta; el aspecto histológico ha hecho pensar a algunos que pudiera intervenir un déficit de hormona corticotropa.

Los síntomas fundamentales de la afección son: astenia, hipotensión arterial, pigmentación y enflaquecimiento. La pigmentación puede faltar, pero los demás síntomas son obligados: no se concibe, por ejemplo, una enfermedad de ADDISON sin pérdida de peso. Síntomas gastrointestinales vienen a sumarse a los ya mencionados; vómitos, diarreas más o menos profusas se presentan especialmente en los estados llamados de crisis addisoniana.

FISIOPATOLOGIA DE LA INSUFICIENCIA SUPRARRENAL CRÓNICA.—Una serie de perturbaciones de carácter humoral se comprueban en el cuadro de la insuficiencia suprarrenal crónica. En 1937, BAUMANN demostró que la concentración de sodio en la sangre de animales adrenalectomizados estaba disminuída y que la administración de soluciones de NaCl podía prolongar la vida de estos animales. A. LOEB (1939) corrobora el mismo hecho en la sangre de pacientes que padecían de enfermedad de ADDISON y demostró al mismo tiempo que la supresión del ion Na de la dieta precipitaba una insuficiencia suprarrenal aguda. Como consecuencia de esta perturbación del metabolismo del Na, existe también un trastorno en el balance acuoso; hay una tendencia a la pérdida de agua a medida que en la insuficiencia suprarrenal progresa, con caída de la presión arterial y disminución del volumen del plasma. Del mismo modo que la supresión del NaCl, puede conducir a la agravación de estos pacientes la restricción en la ingestión de agua. A la disminución del Na viene a agregarse una elevación del K en el suero sanguíneo, estando disminuída la capacidad del organismo para la eliminación del ion K. Tanto los animales adrenalectomizados, como los addisonianos, presentan una susceptibilidad especial a la ingestión de sales de K. La función renal en estos enfermos está también comprometida: se observa un aumento del nitrógeno no proteico, que, si bien es cierto que sólo en parte es debido a un trastorno de la actividad renal por un defecto de la reabsorción tubular, por otra puede explicarse por el fenómeno de la hemoconcentración.

El metabolismo de los carbohidratos se encuentra perturbado: hay una disminución del glicógeno hepático y un aumento de la sensibilidad a

la insulina, que es característico y que ha servido a MARAÑÓN para proponer su prueba diagnóstica. La consecuencia de esta perturbación es un estado de constante hipoglicemia.

TRATAMIENTO DE LA INSUFICIENCIA CORTICO-SUPRARRENAL.—El tratamiento, como muy bien lo ha esquematizado LOEB para estos casos, comprende los siguientes puntos:

- 1.—La corrección de los trastornos fisiopatológicos resultantes de la deficiencia hormonal;
- 2.—La substitución hormonal, y
- 3.—La supresión de todos los factores que agravan la enfermedad.

1. Corrección de los trastornos fisiopatológicos. Sal. Restricción de potasio. Dieta.—La ingestión de 7 a 20 g. diarios de sal, además de la que contiene la dieta, es suficiente para compensar en la mayoría de los casos la perturbación del metabolismo de este electrólito. La administración se hace preferentemente en forma de cápsulas entéricas con 1 g. de NaCl, ya que la administración en obleas conduce rápidamente, en la mayoría de los enfermos, a la intolerancia. En los períodos de crisis addisoniana, habrá que proceder a la administración de NaCl por la vía parenteral: la mejor forma es el procedimiento gota a gota, empleando la solución fisiológica de NaCl, de la cual se administrarán 2, 3 o más litros en las 24 horas, de acuerdo con la necesidad concurrente de rehidratación.

La dieta es de capital importancia. Desde luego y tratándose, como sucede en la mayoría de los casos, de una afección de origen tuberculoso acompañada de enflaquecimiento, es necesario administrar una dieta de alto valor calórico. Los constituyentes de la dieta tienen también una importancia considerable. Tomando en cuenta las perturbaciones del metabolismo de los carbohidratos y las manifestaciones de hipoglicemia, conviene que la dieta lleve una ración extraordinaria de estos elementos. La comida deberá ser bien sazónada a objeto de contribuir a la cloruración.

Por último, existe interés en dar una dieta pobre en K. Como bien lo señala LOEB, este último aspecto tiene un valor más teórico que práctico. La compensación del equilibrio de los electrólitos en estos enfermos se hace en la mayoría de los casos en forma suficiente con el aporte extraordinario de NaCl y, por otro lado, no es cosa fácil llegar a proporcionar al enfermo una dieta realmente pobre en potasio, ya que el ion K se encuentra en todas partes y es un constituyente normal de toda célula. En un esfuerzo para realizar en la práctica este deseo, deben suprimirse de la dieta alimentos tales como las frutas secas, las salsas, los condimentos, las grandes cantidades de carne y las sopas. La composición de las dietas muy pobres en potasio, como las que se han ensayado en la Mayo Clinic y que se preparan con procedimientos culinarios destinados a quitar las sales de K, son insípidas y conducen con frecuencia a la inapetencia y a la pérdida de peso del enfermo. En tal caso, es preferible no insistir y reforzar la terapéutica en otro sentido. Con todo, anotamos algunos detalles sobre las dietas pobres en K. Tales dietas pueden hacerse a base de la eliminación de los alimentos cuyo contenido en K sea muy alto, de acuerdo con la tabla que damos a continuación. Las sales solubles de K pueden ser removidas fácilmente de los alimentos vegetales y cárneos por una doble extracción con agua hirviente. La restricción óptima de K en la dieta por día corresponde a 1,60 g. Una ingestión de K mayor de esta cantidad exige un incremento mucho mayor de NaCl para su compensación.

Alimento	G. de K %
Extracto de carne	4,16
Trigo (airecho)	1,22

Ciruelas secas	1,03
Papa (en trozos)	0,92
Huevo	0,82
Nuez	0,58
Espinaca cruda	0,53
Dátil	0,50
Camote	0,39
Avena	0,39
Plátano	0,39
Escarola	0,38
Carne	0,33
Lachuga	0,33
Achicoria	0,29
Piña	0,27
Tomate	0,26
Durazno	0,21
Pan integral	0,20
Espinaca hervida y colada	0,20
Cebolla	0,18
Naranja	0,18
Ice Cream	0,16
Tocino	0,16
Quesillo	0,15
Leche	0,14
Uvas	0,13
Margarina	0,13
Manzana	0,12
Pera	0,12
Frejol cocido y lavado	0,12
Coliflor cocido y lavado	0,12
Limón	0,12
Sandía	0,12
Choclo	0,11
Harina blanca	0,10
Café	0,10
Queso	0,08
Zanahoria cocida y lavada	0,07
Espinaca cocida y lavada	0,07
Arroz	0,07
Tapioca	0,03
Té	0,03
Mantequilla	0,01
Azúcar	0,004

2. La substitución hormonal.—Los esfuerzos que han venido haciéndose para obtener, primero extractos potentes de corteza suprarrenal y, por último, la hormona al estado puro, se han visto coronados por el éxito. RO-GOFF (1927) y SWINGLE y PFIFFNER (1930) tuvieron los primeros resultados satisfactorios en la preparación de extractos eficaces, que lograban obtener una prolongada sobrevida de los animales adrenalectomizados y que eran capaces de yugular la crisis addisoniana desencadenada. Las grandes dificultades en la preparación de tales extractos hicieron posteriormente ilusorio su empleo en la práctica corriente, debido a su alto precio. Actualmente el problema ha sido solucionado con la síntesis de la desoxicorticosterona por STEIGER y REICHSTEIN (1937), haciendo de este esteroide de la corteza suprarrenal un elemento accesible a todos los casos e inaugurando con ello una nueva era en la terapéutica de la insuficiencia corticosuprarrenal.

Los efectos que la sustancia produce al ser introducida en el organismo se refieren casi exclusivamente a las modificaciones del balance de agua y de los electrólitos; provoca una marcada retención de sales de Na, con reelevación del nivel del Na sanguíneo a la normal; produce también una retención de agua con aumento de plasma y de los líquidos intersticiales, y como consecuencia de ello, un aumento de peso del enfermo; reduce la potasemia a veces hasta cifras normales y temporalmente aumenta la eliminación de este ion; restablece la función renal, aumentando la eliminación de nitrógeno cuando existía previamente una retención de nitrógeno

no proteico. Los ésteres de la desoxicorticosterona también provocan una disminución de la concentración de proteínas totales, de calcio y de colesterol del suero. La presión arterial de los addisonianos tratados con desoxicorticosterona se eleva. Es lo habitual que se modere la hipotensión y que se alcancen cifras de presión absolutamente normales pero han sido señalados también en algunas ocasiones fenómenos de hipertensión, registrándose cifras de 17/10, 16/9,2. También, como lo señalamos en líneas anteriores, insistimos una vez más en que no hay efecto demostrable con el empleo de la desoxicorticosterona sobre el metabolismo de los carbohidratos. El addisoniano tratado en esta forma continúa ofreciendo cifras bajas de glicemia y las pruebas de tolerancia subsisten perturbadas. LOEB, a este respecto, ha señalado que en muchos casos y a despecho de dosis suficientes de desoxicorticosterona para corregir las perturbaciones del metabolismo de la sal y del agua, subsiste, sin embargo, una marcada hipoglicemia. Tales pacientes se comportan del mismo modo que si fueran tratados con NaCl exclusivamente. Por estudios recientes, hechos a título de ensayo con el empleo de grandes dosis de extractos activos y de otros esteroides de la corteza suprarrenal (sustancia E de KENDALL), se han obtenido algunos resultados en la corrección del metabolismo de los carbohidratos. Por el momento, estas nociones no tienen interés práctico por la gran cantidad de extracto que es necesario emplear.

En cuanto a la pigmentación de los addisonianos, ésta parece no sufrir influencia por el empleo de los ésteres de la desoxicorticosterona.

Por último, se operan cambios subjetivos del enfermo, que se refieren a la sensación de bienestar, de energía, de apetito, etc. y que son consecuencia directa e indirecta de los efectos generales del tratamiento.

Modo de administración y dosis.—La forma habitual de administración es la vía intramuscular de soluciones de la droga en aceite de sésamo o de maní. La droga es insoluble en agua. Aun cuando la mayoría declara inoperante la vía oral, últimamente se han comunicado algunas observaciones en que la administración oral de una solución de desoxicorticosterona dió resultados por absorción a través de la mucosa bucal. En todo caso, por el momento se trata de simples ensayos, que deben esperar una confirmación definitiva, y debe mantenerse la noción de que la vía normal de administración es la vía intramuscular.

La regulación de la posología debe hacerse en forma de tanteos, del mismo modo y en la misma forma en que se procede con la insulina en el caso de la diabetes, esto es, que el enfermo previamente debe ser colocado en una dieta apropiada y con una administración de NaCl que esté dentro de los límites señalados. El paciente, en estas condiciones y bajo estricta vigilancia, pesado diariamente y determinando en forma periódica la presión arterial, la presión venosa, la natremia, la potasemia, la proteinemia y la glicemia, inicia su tratamiento con la hormona. Los ésteres que se emplean son el acetato y el propionato y las dosis necesarias para mantener en límites normales las cifras de los electrolitos sanguíneos varían entre 1 y 7 mg. por día. Cuando el tratamiento se inicia en el momento de una crisis, las dosis serán naturalmente mucho mayores, elevándose los requerimientos generalmente a 15 mg. cada 12 a 24 horas. Cuando tan grandes dosis se emplean y cuando dosis más pequeñas son usadas por un tiempo más prolongado, debe ponerse atención en la aparición de fenómenos secundarios. Otro método de administración es el propuesto por TORN y colaboradores y LEVI Y SIMPSON; consiste en la implantación subcutánea de píldoras (pellets) de acetato de desoxicorticosterona cristalizada. La preparación de estos pellets ofrece dos dificultades: una es la esterilización, porque las altas temperaturas destruyen el preparado y la otra es la que se refiere a la consistencia de tales pellets, pues si son muy sólidos, su ab-

sorción es demasiado lenta y, por el contrario, si son poco compactos, la absorción puede ser o rápida o irregular y ocasionar con ello accidentes y molestias en el tratamiento. El autor mencionado, TORN, ha preparado sus pellets en forma que cada uno entregue diariamente 0,3 a 0,4 mg. de acetato de desoxicorticosterona. La implantación se hace en el tejido celular subcutáneo de la región escapular. El número de pellets que se implanta dependerá del requerimiento hormonal, establecido previamente en un tratamiento de mantenimiento.

Accidentes.—Estos se refieren al desarrollo de edemas, en grados variables, desde el pequeño edema de la cara y de los tobillos hasta el anasarca considerable. Pueden presentarse conjuntamente trastornos respiratorios, sensación de opresión torácica, acompañados o no de dilatación del corazón. Algunos autores han referido el desencadenamiento de fenómenos de insuficiencia cardíaca más o menos graves. La gravedad de estos accidentes en general no es grande y la moderación de las dosis suprime habitualmente el efecto nocivo; pero no debe olvidarse que se han señalado casos fatales. Es difícil comprender el mecanismo de la insuficiencia cardíaca; creemos que no sea aiena a ella el mecanismo de la hipervolemia provocado por la retención de líquidos. Por último, hay que señalar que LOEB observó dos pacientes que murieron súbitamente cuando se encontraban en tratamiento y cuya causa de muerte aparece sin explicación.

Preparados: Cortenil (Ocrítina) Bayer. Acetato de desoxicorticosterona. Ampolletas con 5 mg.
Perrorten Ciba. Acetato de desoxicorticosterona. Ampolletas con 5 y 10 mg.
Cortiron, Schering. Acetato de desoxicorticosterona. Ampolletas con 2, 5 y 10 mg.

Tratamiento de los accidentes de hiperdosaje de hormona cortical.— Pueden ser corregidos, al menos parcialmente, con la administración de sales de potasio.

Hormona hipofisiaria corticótropa.—COLLIP y colaboradores han trabajado hasta obtener extractos verdaderamente eficaces en el estímulo de la corteza suprarrenal, que en la experiencia han dado resultados innegables; pero por el momento en la Clínica tal forma de terapia no es practicable.

3. Supresión de todos los factores que agravan la enfermedad.—El addisoniano debe ser protegido contra las enfermedades infecciosas, los esfuerzos físicos y mentales que produzcan agotamiento y no deberá exponerse a temperaturas extremas, porque todas estas circunstancias agravan o desencadenan fácilmente la crisis addisoniana. La intervención quirúrgica era temida por sus fatales consecuencias antes del descubrimiento de la hormona; actualmente, con el empleo de ésta, pueden llevarse a cabo graves intervenciones quirúrgicas con un riesgo relativamente bajo. Se aconseja entregar el paciente al cirujano preparado con una dosis de 25 mg. de desoxicorticosterona inyectada 4 a 6 horas antes de la intervención, más la administración liberal de solución fisiológica de NaCl. En el período postoperatorio, el enfermo será vigilado muy de cerca en su balance de agua y de electrolitos, ajustando a estos valores la posología del medicamento.

2.—Otras formas de insuficiencia suprarrenal crónica

Se trata de formas de grado discreto de insuficiencia córtico-suprarrenal, que son mucho más comunes que la enfermedad de ADDISON misma y que no tienen el carácter progresivo ni el curso fatal de ésta. Estas formas pueden dividirse en: a) una forma secundaria de insuficiencia córtico-

suprarrenal a infecciones, a efectos tóxicos, al embarazo, y b) la **insuficiencia constitucional**, por hipoplasia suprarrenal. En todos estos casos, el síntoma cardinal es la hipotensión arterial, acompañada generalmente de fatigabilidad, laxitud y adinamia. En estos enfermos, se comprueba, si no siempre una hipoglicemia, por lo menos una modificación de la curva de hiperglicemia provocada, lo mismo que una perturbación discreta del equilibrio de los electrólitos.

El **TRATAMIENTO** de estos casos es aproximadamente el mismo que se ha señalado para la enfermedad de ADDISON, pero que se aplicará con menos rigidez. En esta forma suelen dar resultados favorables los extractos de corteza suprarrenal administrados por la vía oral, del tipo del preparado de ROGOFF (Iliren. Bayer) o las soluciones de desoxicorticosterona en dietilenglicol para ser absorbidas por la mucosa bucal. También, la administración de vitaminas, cuyas relaciones con la glándula suprarrenal ya hemos expuesto en páginas anteriores, es, en el caso de la pequeña insuficiencia glandular, un recurso sumamente útil o, en todo caso, de un valor apreciablemente mayor que en la verdadera enfermedad de ADDISON. Se dará la vitamina C en forma de jugo de limón o de naranja o se administrará en forma medicamentosa en dosis de 100 a 150 mg. diarios por cualquier vía. La dieta, lo mismo que la administración de NaCl, se prescribe en la forma ya indicada.

3.—Insuficiencia suprarrenal aguda

La insuficiencia suprarrenal aguda se presenta en el recién nacido y en el adulto.

En el **recién nacido**, el cuadro clínico semeja al de la neumonía; comienza bruscamente con disnea, elevación térmica y llega al colapso en 24 horas. El substratum anatómico es la destrucción masiva de la suprarrenal por hemorragia, generalmente bilateral.

El tratamiento es puramente sintomático; se harán transfusiones sanguíneas para combatir el colapso, lo mismo que para obtener la hemostasia. Extractos de órganos han sido empleados con éxito temporal. La hipoglicemia, la pérdida de sodio y la deshidratación son otros tantos síntomas que deben tratarse por los procedimientos apropiados. Es posible que el tratamiento preventivo tenga una acción útil; se dará una adecuada cantidad de vitamina K a la madre antes del parto y al recién nacido.

En el **adulto**, la insuficiencia suprarrenal aguda se produce como consecuencia de infecciones, grandes esfuerzos musculares, traumatismos, quemaduras extensas de la piel, intoxicaciones por drogas (narcóticos) y especialmente de operaciones quirúrgicas y del parto. Los síntomas son sucesivamente los siguientes: hiperpirexia, que existe aunque se trate de un proceso no infeccioso; disnea, que también, como en el caso de las formas del recién nacido, puede simular una neumonía, mientras que la exploración de los pulmones no demuestra alteraciones de importancia; esta disnea sine materia de la insuficiencia suprarrenal aguda se explica por la imposibilidad de estos organismos de sintetizar el fermento respiratorio amarillo, que se hace sólo en presencia de hormona cortical; insuficiencia circulatoria periférica, deshidratación y trastornos de los electrólitos.

Tratamiento: el accidente es a veces de tal violencia que la muerte se produce en pocos minutos y no alcanza a hacerse terapéutica alguna. Para casos menos violentos, el tratamiento consiste en la administración inmediata de líquidos directamente en el torrente venoso por fleboclisis gota a gota, empleando tanto las soluciones de glucosa como de NaCl; además se administrará la hormona cortical, tanto en el tratamiento del accidente ya desencadenado, como en la prevención del mismo, en el curso de toda en-

fermedad infecciosa que demuestre una tendencia a la falla de esta glándula.

HIPERFUNCION SUPRARRENAL

1.—Hiperadrenía medular. Paraganglioma suprarrenal

Una hiperactividad de la médula suprarrenal se observa en ocasiones en la Clínica. Con la mayor frecuencia traduce no una hiperactividad estrictamente funcional, sino la existencia de formaciones anormales, tumores constituidos por tejido cromafín de la médula suprarrenal, pero que pueden encontrarse muchas veces a distancia. Son los llamados paragangliomas suprarrenales. El cuadro clínico de la afección se caracteriza por una hipertensión de tipo paroxístico; cada crisis de hipertensión se acompaña de un conjunto de síntomas que expresan la hiperactividad del simpático y que reproducen muy de cerca los efectos de una inyección de una dosis alta de adrenalina. El diagnóstico ofrece muchas veces serias dificultades y la identificación de los paragangliomas es frecuente que no se haga sino después de una laparotomía.

Tratamiento.—El único tratamiento consiste en la remoción quirúrgica del tumor. Se ha ensayado la Radioterapia en algunos casos, sin resultados.

Durante la crisis puede emplearse el tartrato de ergotamina, por la vía subcutánea, con resultados satisfactorios, en dosis de 0,5 mg.

2.—Hiperadrenia cortical. Síndrome adrenogenital

Las relaciones de la corteza suprarrenal con las glándulas sexuales son numerosas; desde luego, embriológicamente estos tejidos tienen la misma procedencia, y funcionalmente se ha demostrado que como consecuencia de la castración se produce una hipertrofia vicariante de las suprarrenales y, al revés, de los ovarios, después de la adrenalectomía. Los términos de virilismo suprarrenal y de síndrome adrenogenital fueron introducidos por APERT y GALLAIS respectivamente, quienes aportaron los fundamentos de la asociación de tumores suprarrenales con malformaciones sexuales. Además, las investigaciones bioquímicas no sólo descubren la relación estructural de las hormonas sexuales con la corticosterona sino que algunos derivados de la corticosterona y aun ella misma, poseen propiedades androgénicas.

La forma más corriente del síndrome adrenogenital es el virilismo femenino; la feminización del macho es extraordinariamente rara. En todo caso, el síndrome puede manifestarse como un pseudohermafroditismo, como un virilismo o como síndrome de CUSHING. La lesión que se encuentra más frecuentemente en estos casos es un tumor maligno o benigno de las suprarrenales.

El **tratamiento** es, por consiguiente, quirúrgico. La ablación del tumor presenta una alta mortalidad, que se debe a la insuficiencia suprarrenal que se desencadena. Estas condiciones mejoran con el empleo, como se hace actualmente, de extractos corticales o de hormona cortical inmediatamente después de la operación. Aconsejan algunos también proceder inmediatamente después de la intervención al tratamiento radioterápico de la hipofisis.

TRATAMIENTO DE LAS ENFERMEDADES DEL CUERPO TIROIDES

FISIOLOGIA

La Fisiología del cuerpo tiroides se resume en la acción de su hormona:

1. **Acción sobre el metabolismo.**—MAGNUS y LEVI reconocieron el rol que juega el tiroides en la producción de calor, en el consumo de oxígeno y en la producción de anhídrido carbónico, es decir, en el intercambio de energía. Cuando el organismo está privado de tiroides, el metabolismo desciende alrededor de un 40-45% por debajo de lo normal; pero esto ocurre sólo al cabo de un plazo relativamente largo (alrededor de 2 meses). Cuando se administran extractos tiroideos o tiroxina, el metabolismo, por el contrario, se eleva a un nivel variable, según la dosis dada. También la respuesta a la administración de estos productos es lenta y depende del nivel inicial del descenso, siendo en general inversamente proporcional a este último o, en otras palabras, mientras más bajo es el metabolismo basal, mayor acción se obtiene con una misma dosis de tiroxina.

Estos efectos sobre el metabolismo basal se observan con la tiroxina, la tiroglobulina y también con otras sustancias afines; señalamos, por ejemplo, que CANZANELLI y RAPPORT han encontrado que la tirosina tiene un efecto calorígeno al ser administrada en grandes dosis en el perro, pero que equivale solamente a 1/2000 del poder de la tiroxina. Otros investigadores han encontrado que la diiodotirosina es 7,5 veces más activa que la tirosina en su influencia sobre el metabolismo basal y que la diiodotirosina es 15 veces más activa que la diiodotirosina, siendo, por último, la tiroxina 17 veces más activa que la diiodotirosina.

Como lo ha indicado HARINGTON, la tirosina en el organismo se convierte en diiodotirosina, la cual se transforma en diiodotironina, y, por último, en tiroxina.

2. **Acción sobre el crecimiento.**—La atireosis congénita en el hombre produce el enanismo y el cretinismo. Si en estos casos se administra tiroides, el crecimiento se normaliza. La tirotoxicosis, por el contrario, exagera el crecimiento. En el cretinismo hay además un defecto de la maduración sexual. La influencia de la tiroides sobre la maduración en general de los organismos se pone claramente en evidencia por su efecto sobre la metamorfosis de los Urodelos. GUDERNATSCH ha demostrado que la metamorfosis del Axolotl se produce bajo la acción del tiroides: los animales maduran hasta el estado adulto, pero no existe un cambio apreciable en el tamaño.

3. **Acción sobre el metabolismo del agua, sales y coloides del organismo.**—La tiroidectomía se acompaña de retención de agua, sales y proteínas. Cuando, por el contrario, se administra tiroides, los depósitos de proteínas son rápidamente oxidados y eliminados en la orina en cantidades extra de agua y sales. Por esto, cuando se administra la hormona por primera vez en mixedematosos, se produce una diuresis apreciable.

Un insuficiente aporte de hormona tiroidea al organismo conduce a un defectuoso desarrollo del esqueleto y del cerebro; puede haber gran desproporción entre uno y otro. Por la administración de la hormona, el esqueleto puede recuperar su desarrollo normal, a pesar de que esta administración se haga después de largo tiempo de detención, hecho que no se observa para el cerebro. El cerebro duplica su tamaño durante el primer año de la vida en virtud del aumento de la sustancia blanca; en ausencia de tiroides, aunque sea por sólo pocos meses, se produce un daño irreversible. Dicho en otras palabras, en un caso de cretinismo no tratado has-

ta la edad de 4 años, la administración de tiroides a partir de este momento puede llevar el crecimiento del esqueleto hasta proporciones normales, pero el cerebro, en ausencia transitoria de la función tiroidea en estos primeros años, va a quedar permanentemente juvenil.

4. **Acción sobre el metabolismo de los hidratos de carbono.**—La hormona tiroidea ejerce un efecto de agotamiento sobre el glicógeno hepático, pero también lesiona la célula hepática y la incapacita para su función glicogénica; por el contrario, la tiroidectomía provoca un aumento extraordinario del glicógeno hepático. Cuando coexisten mixedema y diabetes, la mejoría de la función tiroidea intensifica la diabetes y la supresión de tiroxina en esos casos modera la diabetes.

5. **Acción sobre el sistema nervioso.**—La tiroides ejerce una importante acción sobre el sistema nervioso. Basta comparar la reactividad de los individuos que sufren un hipertiroidismo con aquellos que tienen un hipotiroidismo. En los primeros aumenta la irritabilidad, la emotividad y en ocasiones y en forma notable, la ideación; en los últimos hay un nivel emocional bajo; reaccionan lentamente, la ideación es lenta, la memoria es pobre y también está disminuida la agudeza sensorial.

La tiroides ejerce un efecto sobre el sistema vegetativo, que se manifiesta por un aumento de la actividad vasomotora y peristáltica y por los fenómenos inversos en la carencia.

6. **Acción sobre el sistema circulatorio.**—Depende primordialmente de las influencias metabólicas de la glándula. El aumento de la secreción y, por consiguiente, la elevación de la cifra del metabolismo basal, aumenta el trabajo cardíaco, la velocidad circulatoria y el débito; en el hipotiroidismo sucede lo contrario.

HORMONA TIROIDEA.—La primera importante noción establecida con respecto a la hormona tiroidea es la que se refiere al descubrimiento de BAUMANN, en 1896, sobre la presencia de iodo orgánico en la glándula. El cuerpo tiroides del hombre contiene alrededor de 0,186 g.% de iodo para la glándula desecada; del total de iodo existente en el organismo, el cuerpo tiroides contiene alrededor de 1/3 a 1/4. Otros tejidos poseen iodo también, pero difieren del tiroides por la gran afinidad de éste por el metaloide. Cualquier cantidad extra de iodo que penetre en el organismo, es rápidamente captada por el tiroides hasta completar su capacidad máxima de almacenamiento.

Los primeros esfuerzos hechos para aislar el principio activo del tiroides son los trabajos de OSWALD y HUTCHINSON, investigadores que demuestran que el iodo del tiroides está ligado a una globulina en forma de iodotireoglobulina, que es fisiológicamente activa y que ejerce un efecto igual a los extractos del tiroides. Otras proteínas del tiroides que no contienen iodo son fisiológicamente inactivas. La iodotireoglobulina es la única proteína que se encuentra en el coloide o secreción de la glándula. En 1915, KENDALL aisló una sustancia cristallizable, que contiene 65% de iodo y que posee todas las características farmacológicas de los extractos tiroideos. La llamó **tiroxina**. Más tarde, HARINGTON, en 1926, demostró que la sustancia de KENDALL es un amino-ácido que contiene 4 átomos de iodo; es el tetraiodohidroxifeniléster de la tirosina.

Un año después, HARINGTON y BARGER sintetizan la tiroxina por conjugación de dos moléculas de diiodo-tirosina. Este mismo cuerpo fué aislado también del coloide tiroideo.

Del total de iodo que existe en el tiroides, el 30% se encuentra en forma de tiroxina y el 70% en forma de diiodotirosina.

LA SECRECIÓN DEL CUERPO TIROIDES Y LOS REQUERIMIENTOS EN EL INDIVIDUO NORMAL.—La secreción del cuerpo tiroides se almacena en el llamado coloide, para ser liberada al organismo de acuerdo con las demandas. La máxima capacidad de almacenamiento de la glándula es de 5 mg. por g. de glándula desecada, lo que da un total de 25 a 40 mg. para la glándula normal. El cuerpo tiroides libera tiroxina o su equivalente con una velocidad de 0,3 mg. (0,2 mg. de iodo) por día. En el resto de los tejidos, fuera del tiroides, en el individuo normal, existe el equivalente de 10 a 14 mg. de tiroxina racémica. Esta cifra sugiere que los requerimientos de iodo del cuerpo tiroides no son probablemente mayores de 0,2 mg. por día, lo que explica por qué tan pequeña cantidad sirve en la práctica para prevenir la aparición de un bocio y para producir una máxima reducción del metabolismo en la mayoría de los pacientes con bocio exoftálmico.

TITULACION DE LAS PREPARACIONES DE TIROIDES.—Existen diversos métodos para medir la potencia fisiológica de estos preparados.

1. **Prueba de REED-HUNT.**—La titulación por este método consiste en la evaluación de la resistencia de las ratas sometidas a tratamiento tiroideo, a la intoxicación por acetónitrilo.

2. **Prueba de GUDERNATSCH** o de la metamorfosis. Se realiza en ranuncos y de preferencia en un Urodelo, el Axolotl, que se reproduce indefinidamente sin llegar jamás al estado adulto. Bajo la acción de extractos tiroideos o de tiroxina sufre una transformación rápida y completa hasta el estado adulto, llamado Ambliostoma.

3. **Valoración del contenido en iodo.**—De acuerdo con los trabajos de KENDALL y HARRINGTON sobre aislamiento y naturaleza de la tiroxina, se creyó que este cuerpo era la única sustancia activa contenida en el tiroides y que la valoración de la actividad de un preparado de tiroides podría hacerse midiendo su contenido en tiroxina. En otras palabras, la potencia calorígena de una preparación de tiroides podría evaluarse con exactitud determinando el contenido en tiroxina y no el contenido total de iodo. Comparaciones directas entre tiroides total y tiroxina son imposibles, a causa de que la absorción de esta última por el tubo gastrointestinal es irregular y que los extractos tiroideos no pueden ser administrados por vía parenteral. Esta dificultad fué resuelta cuando HARRINGTON y SALTER aislaron un polipéptido de la tiroxina, que contiene un 50% de iodo y que es igualmente activo cuando es dado por las vías oral o intravenosa. Estos investigadores encontraron que la tiroxina y el polipéptido de la tiroxina son fisiológicamente iguales si se comparan a base de su contenido en iodo. Por otro lado, la actividad del tiroides total que contiene una cantidad standard de iodo en forma de tiroxina, es mucho mayor que la de iodo combinado en forma de polipéptido. Sin embargo, observaciones sobre la dosis de mantenimiento de pacientes mixedematosos con diferentes marcas de extractos tiroideos, que contienen también diferentes cantidades de iodo total y de iodo en forma de tiroxina, indican que el total de iodo orgánico, más que el iodo en forma de tiroxina, determinan la actividad calorígena del preparado.

En resumen, si la evaluación del contenido de iodo de un preparado constituye un indicador de su actividad, no puede reflejar fielmente ésta, por cuanto los átomos de iodo forman parte no sólo de la molécula de tiroxina, sino también de diiodotirosina, de diiodotironina, etc. y que todavía más, la conversión de estos preparados en otros más ricos en iodo varía y confiere las características propiedades al extracto. Debe concluirse finalmente que el único procedimiento seguro consiste en la evaluación de las modificaciones del metabolismo basal en el hipotiroidismo clínico.

4. **Acción sobre el metabolismo basal.**—Debe procederse a su administración en casos de mixedema. La hormona tiroidea aumenta siempre el metabolismo basal en estos enfermos. La tiroxina, en inyección intravenosa a dosis de 5 mg., ejerce un aumento del metabolismo basal de —32% a —17% en 2 días y con otros 5 mg. de —17% a —6%. Para GOLDZIEHER cada mg. de tiroxina administrada, produce un aumento de 2,8%. Es necesario hacer notar que la respuesta a la administración de la hormona tiroidea es influenciada por la dieta, especialmente por ciertos aminoácidos que aumentan la reacción metabólica de la tiroxina, pero los efectos son cuantitativos y puede mantenerse la exactitud del ensayo si el sujeto sometido a la prueba recibe una dieta apropiada y controlada.

INHIBICION DE LA HORMONA.—Desde luego hacemos notar que el efecto de la hormona sobre la metamorfosis del Urodelo es influenciada por la concentración de los iones K y Ca; el K aumenta y el Ca disminuye el efecto de la tiroxina.

La acción de la hormona tiroidea es modificada también por factores dietéticos, lo que sugiere la presencia de sustancias antitiroideas, como fué sospechado por MOEBIUS en la sangre de enfermos con cretinismo y mixedema; pero la aplicación clínica de su antitiroidina no ha demostrado eficacia. Sustancias antitiroideas han sido extraídas más recientemente por BLUM y por ANSELMINO y HOFFMANN de la sangre. Existen numerosos extractos sanguíneos antitiroideos en el comercio y sus resultados son dudosos. La naturaleza de estas sustancias protectoras es desconocida; se les supone un carácter lipóidico, ya que sus efectos aumentan por la adición de colesteroína y aun pueden ser duplicados por el oleato de sodio. Sin embargo, las sustancias antitiroideas no son idénticas a las antihormonas de COLLIP ni derivan de la hipofisis.

El efecto de la hormona tiroidea es inhibido por las vitaminas A y C. El antagonismo entre vitamina A y tiroxina, descubierto por v. EULER y KLUSMANN, ha sido corroborado por FEHLENBERG y otros, quienes mostraron que la vitamina A previene los efectos tóxicos de la tiroxina. GOTTLIEB, empleando la prueba de GUDERNATSCH, encontró que 200 U. I. de vitamina A inhiben el efecto tóxico de 3 gamas de tiroxina. La vitamina C también se opone a los efectos tóxicos de la hormona y disminuye la hiperperiodemia en los casos de enfermedad de BASEDOW.

La sustancia antitiroidea más potente es, sin embargo, el iodo inorgánico, que ha sido empleado desde hace mucho tiempo en el tratamiento del hipertiroidismo. La administración de iodo disminuye la vascularización y aumenta el contenido de coloide de la glándula tiroides en la enfermedad de BASEDOW. Este efecto sobre la tiroides parece, sin embargo, ejercerse por intermedio de la hipofisis, por cuanto el iodo disminuye la secreción de hormona tireótrópica y porque los efectos de la terapia iodada sobre el tiroides desaparecen por hipofisectomía. El mecanismo exacto de acción del iodo es obscuro y complejo y puede pensarse también que existe un efecto periférico, como lo indicaría la interferencia con la glicogenólisis en el hígado.

La administración de diiodotirosina, por último, produce un efecto antitiroideo similar al del iodo inorgánico y son muchos los que creen que la diiodotirosina actúa solamente en virtud de su contenido en iodo. ABELIN sostiene, sin embargo, que hay en la acción de la diiodotirosina una diferencia cuantitativa y cualitativa con el iodo.

ENFERMEDADES DEL CUERPO TIROIDES

Desde el punto de vista terapéutico, nos parece que la clasificación más lógica de las enfermedades del cuerpo tiroides debe hacerse en:

- 1.—Enfermedades por ausencia o insuficiencia de la función tiroidea.
- 2.—Enfermedades por exceso de función tiroidea.

Enfermedades por ausencia o insuficiencia de la función tiroidea. Hipofunción tiroidea.

El hipotiroidismo puede ser primario o secundario. El hipotiroidismo primario es producido por la pérdida de la función tiroidea como consecuencia de una tiroidectomía, de infecciones y atrofiaciones primarias de causa desconocida. La glándula es reemplazada por tejido cicatricial en estos casos. El tipo secundario es debido a la falta de estímulo adecuado de la tiroidea; la glándula comúnmente está más pequeña que lo normal, pero, en ocasiones, puede estar notablemente aumentada. En el primer caso, el aumento del metabolismo basal obtenido por la administración de preparados de tiroides cura completamente el trastorno. En el segundo caso, la elevación del metabolismo basal que se obtiene por la misma terapia, acarrea la mejoría, pero no la supresión total de los síntomas y así, por ejemplo, la amenorrea no se corrige en el hipotiroidismo secundario.

Los tipos primarios de hipofunción tiroidea se conocen con el nombre de cretinismo y mixedema espontáneo o mixedema estrumiprivo. El tipo secundario tiene lugar en alteraciones del lóbulo anterior de la hipófisis y en algunos pacientes con enfermedad de ADDISON.

HIPOTIROIDISMO PRIMARIO. CRETINISMO. MIXEDEMA ESPONTÁNEO.—Las bases para el diagnóstico del mixedema son, esquemáticamente, las siguientes:

- 1.—Es más común en la mujer que en el hombre.
- 2.—La apariencia característica del mixedema generalmente no se expresa mientras el metabolismo basal no baje a -20 a -25% .

La causa es muchas veces desconocida. Hay que señalar, entre otras, la tiroidectomía y las infecciones del tiroides.

Los signos típicos son: cara mixedematosa, sequedad de la piel, alopecia, pérdida de la memoria y embotamiento general del sensorio, estreñimiento, reducción del metabolismo basal (en ausencia completa de función tiroidea, el metabolismo basal cae a -40 a -50%), intolerancia al frío, infiltración mucóidea y edema de la piel, lengua grande y trastornos de la palabra por este motivo, disminución de la actividad sexual y amenorrea. Se comprueban además en la sangre los cambios siguientes: anemia secundaria con eosinofilia y basofilia, aumento de la concentración proteica del plasma, disminución de la concentración de agua del plasma, aumento de la colesterolemia. Las alteraciones circulatorias son las siguientes: notable disminución del débito del corazón, con disminución de la velocidad circulatoria y aumento del tamaño del corazón. A esto hay que agregar, si el trastorno es congénito o adquirido en la primera época de la vida, la falta de desarrollo y la oligofrenia.

TRATAMIENTO.—El tratamiento de sustitución puede hacerse con el empleo de extracto tiroideo o de tiroxina.

a) Extracto tiroideo o tiroides (de la F. Ch. III): Es la glándula tiroidea de bovinos u ovinos, limpia, triturada, previamente separada del tejido conjuntivo y de la grasa externa.

Todo su contenido en iodo debe encontrarse en combinación orgánica, no debiendo contenerlo en combinación inorgánica.

La concentración de iodo total debe ser de 0,20 % (límites: 0,15 a 0,25 %), del cual el 30 a 50 % estará en combinación con tiroxina. Si la tiroidea contiene más iodo, puede reducirse a este tipo, mezclándola con tiroides desecada cuyo contenido en iodo sea menor, o con lactosa.

Polvo amorfo, de color amarillo pardusco, de olor parecido al de la carne y de sabor salino.

Una parte de este polvo equivale a 5 de órgano fresco.

La valoración se hace por titulación del iodo.

Dosis media: 0,06 g.

b) Tiroxina. La F. Ch. III provee: Tiroxinato de sodio. Sal sódica del ácido di-iodo-oxifenil-di-iodo-lenoxiamino-propionico.

Debe contener entre 61 y 65 % de iodo en combinación orgánica.

Se prepara por acción de la cantidad necesaria de carbonato de sodio sobre la tiroxina, obtenida por hidrólisis cuidadosa del cuerpo tiroides con hidróxido de bario y purificación posterior, o también por vía sintética. Polvo blanco, cristalino, ligeramente soluble en agua fría, más soluble en una solución de carbonato o hidróxido de sodio. No es estable en soluciones alcalinas.

Se valora titulando el iodo.

Dosis media: 0,5 mg.

Tiroglobulina (Tiroproteína Elitiran). Se obtiene por precipitación de un extracto acuoso total de la tiroidea con un 56 % en volumen de solución saturada de sulfato de amonio. Contiene de 0,60 a 0,70 % de iodo en combinación orgánica.

Polvo amorfo, de color pardo-oscuro, que se disuelve en agua en forma coloidal.

Dosis media: 3 cg.

Los 3 preparados pueden usarse con los mismos buenos resultados. Sin embargo, esta mucho más difundido el uso de los extractos tiroideos, en vista de su menor precio y de la regularidad de su absorción por el tubo digestivo. La tiroxina actúa también muy bien cuando se da en solución alcalina por la boca, pero en general no demuestra una ventaja sobre el extracto. La administración parenteral de la tiroxina sólo es útil cuando la terapia oral está dificultada. Por lo demás, con respecto a rapidez de acción, es indiferente su administración oral o intravenosa.

En cuanto a las dosis, deben administrarse las cantidades mínimas de cualquiera de los preparados necesarias para mantener en un nivel normal el metabolismo. Las dosis medias de mantenimiento en el adulto corresponden a 10 a 12 cg. En el cretinismo, las dosis varían desde 0,5 cg. a la edad de 6 meses, hasta 6 cg. como dosis media diaria en el momento de la pubertad.

El comienzo del tratamiento debe hacerse con una dosis pequeña y aumentar lenta y gradualmente durante semanas hasta alcanzar la dosis basal. Deben siempre evitarse las dosis grandes en el comienzo y especialmente cuando existe arterioesclerosis o afecciones de las coronarias, que pueden precipitar accidentes de trombosis. Si aparecen dolores anginosos durante el tratamiento, el metabolismo debe mantenerse en valores subnormales. La administración de dosis demasiado grandes en un principio puede ocasionar una serie de molestias del tipo de la tirotoxicosis, incluyendo dolores musculares, fiebre, náuseas y vómitos. Si la elevación del metabolismo basal por esta terapia se hace lentamente, estos síntomas desagradables pueden evitarse o, en todo caso, disminuirse al mínimo. Es, pues, una regla importantísima hacer los cambios de la dosificación muy lentamente, en tal forma que por lo menos se empleen dos meses para llegar a la dosis basal.

Los resultados que se obtienen son generalmente muy satisfactorios. El aspecto del enfermo cambia sustancialmente, pero pueden persistir algunos síntomas, como, por ejemplo, una anemia muy marcada, que requiere la administración de hierro o de principios antianémicos. El aumento de tamaño del corazón es de regla que desaparezca bajo la influencia del tratamiento; pero esto requiere un plazo mínimo de uno a dos meses. En general, la desaparición total de las molestias puede obtenerse con cifras todavía relativamente bajas del metabolismo basal, -15 a -20% , lo que

permite dejar un margen para aquellos casos en que la tolerancia del medicamento no sea muy buena.

Aparte de la mejoría clínica, los mejores índices de los resultados obtenidos con el tratamiento corresponden al control de las cifras del metabolismo basal y al descenso de la colesterolemia. Ambos deberán practicarse periódicamente, con el objeto de precisar las dosis de mantenimiento del medicamento empleado y evitar los peligros de una eventual tirotoxicosis.

HIPOTIROIDISMO SECUNDARIO.—El hipotiroidismo secundario es el resultado de una hipofunción de la hipófisis, por defecto de secreción de hormona tireótrapa. La corrección de este hipotiroidismo se hace, al menos en teoría, por la administración del factor tireótrapo. La dificultad estriba en la obtención de preparados suficientemente eficaces y en el hecho ya señalado, que es justamente empleando este tipo de hormona que ha sido observado el fenómeno de las antihormonas de COLLIP.

BOCIO SIMPLE. BOCIO DIFUSO NO TOXICO. BOCIO COLOIDEO. BOCIO PUBERAL.—Se trata de un aumento simétrico, de consistencia blanda, de la glándula, que se presenta habitualmente en las niñas en la edad de la pubertad, que desaparece de ordinario después de los 20 años y que en general no se acompaña de otros síntomas. El metabolismo basal suele estar descendido, pero es lo más corriente que se mantenga dentro de límites normales.

La afección se produce por una carencia de iodo. El aumento de las necesidades de hormona tiroidea en el momento de la pubertad y, por otro lado, el defectuoso aprovechamiento del iodo de estos órganos, obligan a la glándula tiroidea a aumentar su contenido de coloide, pobre en iodo. En general, la hipertrofia compensa la defectuosa calidad del producto de la glándula y logra mantener el metabolismo basal dentro de límites normales. Pero pueden, en ocasiones, también manifestarse pequeños síntomas de hipotiroidismo o al menos, un pequeño descenso del metabolismo basal.

El tratamiento en estos casos consiste en el tratamiento preventivo, administrando iodo en las regiones donde esta condición es endémica. Se aconseja agregar a la sal común 1 mg. por k. de peso y la administración, entre los 11 y 17 años, de pequeñas dosis de la solución de Lugol.

El tratamiento curativo de la condición se hace con éxito por la administración de iodo: 5 gotas diarias de la solución de Lugol durante dos a tres meses. Si con esto no se consigue la reducción o desaparición del bocio y sobre todo si existe una disminución del metabolismo basal, se estará autorizado para administrar pequeñas dosis de extracto tiroideo, por ejemplo, 5 a 6 cg. de extracto tiroideo una vez al día, prolongando su administración de acuerdo con las modificaciones que se observan en un cuidadoso control del enfermo.

Hiperfunción tiroidea

1. BOCIO EXOFTALMICO. BOCIO TOXICO SIMETRICO. HIPERTIROIDISMO. ENFERMEDAD DE GRAVES-BASEDOW.—El diagnóstico de la afección se hace a base de los siguientes síntomas, señalando desde luego que es más común entre los 20 y 30 años, que el comienzo es más bien agudo, que procede por crisis con exacerbaciones y remisiones: 1.—aumento de tamaño de la glándula, de carácter difuso, de consistencia firme, pero que puede faltar completamente en un 5% de los casos; 2.—pérdida de peso, que es muy característica, porque coincide con con-

servación del apetito (en realidad, sólo hay dos enfermedades en que el enflaquecimiento coincide con la conservación del apetito, éstas son: el hipertiroidismo y la diabetes mellitus); 3.—taquicardia, asociada a una presión arterial normal o aumentada; el pulso se eleva hasta cifras considerables, como 160 por minuto y la presión diastólica desciende, pudiendo llegar hasta cero. Es frecuente observar una dilatación cardíaca, hipertrofia y fibrilación auricular; 4.—nerviosidad y temblor; el paciente expresa sus cambios por una sobreactividad, se mueve, habla, piensa rápidamente, está constantemente inquieto. El temblor de estos enfermos es característico, aunque muchas veces se observa también en enfermos con taquicardia sin hipertiroidismo; 5.—hay un conjunto de síntomas oculares, que han sido descritos en detalle en las Patologías con el objeto de agregar nuevos elementos al diagnóstico. Citaremos solamente los síntomas de GRAVES, MOEBIUS, BOSTON, etc.; 6.—existe constantemente un aumento del metabolismo basal. Las determinaciones deben hacerse en forma repetida y las cifras deben ser superiores a -15% para que tengan un valor diagnóstico indudable. Como síntoma del mismo carácter, hay que señalar la intolerancia al calor que estos enfermos presentan y, por el contrario, un aumento de la tolerancia al frío. La piel está caliente y húmeda.

Otros síntomas son los trastornos gastrointestinales, la llamada colitis, debida generalmente a la exageración en el consumo de alimento; amenorrea, glucosuria, aumento de la iodemia y disminución de la colesterolemia.

Las crisis en la enfermedad de BASEDOW estallan generalmente ligadas a los grandes agotamientos físicos, infecciones, operaciones sobre el tiroides u otra cualquiera, como una tonsilectomía.

Los síntomas aparecen en el orden siguiente: insomnio, exageración marcada de la nerviosidad, anorexia, náuseas, vómitos, a veces diarreas, temperatura elevada, delirio, ictericia, coma y muerte (B. FANTUS).

La presencia de trastornos mentales marcados es de seria importancia y permite presagiar la muerte.

TRATAMIENTO.—El tratamiento se reduce a: tratamiento quirúrgico, Radioterapia y tratamiento médico.

El tratamiento quirúrgico constituye el tratamiento de elección para los casos muy desarrollados y posiblemente para la mayoría de los enfermos de bocio exoftálmico; pero debe siempre complementarse, sea como tratamiento previo, sea como tratamiento postoperatorio, por el tratamiento médico. Por último, la Radioterapia, reservada solamente para aquellos casos en que, existiendo indicación operatoria, los enfermos rechazan la operación.

Tratamiento quirúrgico.—El tratamiento quirúrgico consiste en la ligadura de los vasos tiroideos y en la tiroidectomía subtotal. La primera operación está hoy día prácticamente abandonada. La mortalidad de la tiroidectomía subtotal fluctúa alrededor del 1 al 2%.

Los resultados inmediatos de la operación son muy buenos y esto explica el entusiasmo de los cirujanos para llevarla a cabo en todos los casos. Con respecto a la duración de los efectos curativos de la tiroidectomía parcial, esto ya merece algunas críticas. La recurrencia de los síntomas ha sido señalada y se observa en algunos casos algún tiempo después de operaciones correctamente hechas, obligando a nuevas resecciones de glándulas tiroideas. Los cirujanos estiman que estas recurrencias no exceden nunca del 5% de los casos operados. Por lo menos, esta es la cifra obtenida de las estadísticas de la Mayo Clinic. Para GOLDZIEHER esta cifra, demasiado tranquilizadora, está falseada, porque, como bien lo anota, en los fra-

casos quirúrgicos, el paciente que no mejora, prefiere continuar su tratamiento en otra parte y escapa a la estadística del cirujano. Claro está que es sumamente difícil formarse una idea, ni siquiera aproximada, de la realidad de los hechos, pero vale la pena anotar que LAHEY, en un estudio que abarca un período de 5 años del postoperatorio, anota un 25% de fracasos. FRASIER y JOHNSON, analizando una serie de 269 casos, establecen que el 16,9% queda con síntomas residuales, tales como nerviosidad y palpitaciones, aun cuando su metabolismo basal esté dentro de los límites normales. Se observa al mismo tiempo que el porcentaje de los enfermos curados incompletamente aumenta a medida que transcurren los años, siendo, por ejemplo, del 2% en el primer año y del 12% en el segundo. La objeción más importante que puede hacerse al tratamiento quirúrgico de la enfermedad de BASEDOW es que ésta no es una enfermedad quirúrgica en el sentido estricto de la palabra, ya que la resección de una glándula tiroidea hipertrofiada no cura la enfermedad. El procedimiento suprime solamente un grupo de síntomas, debidos a la hiperactividad tiroidea; pero la resección del tiroide no cambia la constitución del paciente ni el estado anormal de su sistema neurovegetativo. Tampoco corrige las alteraciones de otras glándulas endocrinas, tales como de las suprarrenales, que tan importante rol juegan en la sintomatología de la enfermedad. Con todo, estimamos que el tratamiento quirúrgico es el mejor de todos los procedimientos que pueden emplearse cuando la enfermedad ha alcanzado un completo desarrollo, cuando se desea recuperar al paciente y devolverlo a sus actividades en un tiempo relativamente breve y cuando existe o amenaza la complicación cardíaca del hipertiroidismo. Pero este tratamiento debe ser precedido y seguido por el tratamiento médico y el momento operatorio debe elegirse cuidadosamente. También creemos que deben ser operados aquellos enfermos que, tratados exclusivamente con medidas de orden médico, no obtienen una mejoría satisfactoria.

Sobre la elección del momento operatorio y los cuidados pre y postoperatorios, es necesario dar algunas precisiones. Desde luego, hay que advertir que el riesgo operatorio aumenta considerablemente cuando el enfermo se encuentra en un período de crisis de hipertiroidismo. La operación debe postergarse entonces, mientras el enfermo se encuentra en una curva de pérdida de peso. A este respecto conviene decir que el riesgo es tanto más grave cuanto más rápida haya sido la pérdida de peso en el último período. La curva de peso constituye una información mucho más importante que el metabolismo basal. El metabolismo basal, por otro lado, debe estar en cifras relativamente moderadas. Se sabe, por ejemplo, que cifras superiores a -1- 60% constituyen un riesgo serio y que con cifras por debajo de -1- 50% el riesgo disminuye. Si existe descompensación cardíaca, ésta deberá ser tratada con los procedimientos adecuados, indicando la operación sólo cuando la descompensación haya cedido.

En cuanto a la preparación del enfermo, ésta comprende la administración de iodo, dieta y reposo.

Administración de iodo.—Se admite generalmente que la administración de iodo está destinada a la preparación preoperatoria del enfermo de BASEDOW y en ciertos casos como tratamiento postoperatorio, para el control de los síntomas residuales. La principal objeción sobre el uso prolongado de la terapia iodada, como tratamiento médico exclusivo, es que conduce a un estado refractario y que en ciertos casos también podría ofrecer algunos peligros. Se ha observado, por algunos cirujanos, que el alargamiento de la preparación preoperatoria por la iodoterapia más allá de 2 a 3 semanas, produce muy escasa mejoría y podría, en ciertas circunstancias, conducir a una intensificación de la sintomatología y a una elevación

del metabolismo basal. Estas observaciones, sin embargo, hay que decirlo, son más frecuentes en la administración de iodo en los casos de adenoma tóxico y son sumamente raros en el verdadero hipertiroidismo de la enfermedad de BASEDOW. La administración prolongada del medicamento después de la operación, como han hecho algunos cirujanos para controlar los síntomas residuales, ha demostrado no sólo la eficacia sino también la inocuidad del procedimiento. En 488 casos de bocio exoftálmico recurrente revisados por HAINES, 73 recibieron iodo por más de un año y varios de éstos durante varios años. En ninguno de los casos, la terapia iodada se demostró peligrosa, siempre que se usara una dosis apropiada. La dificultad principal consiste en buscar la dosis conveniente en cada caso. Cualquiera preparación de iodo es eficaz, lo más conveniente es emplear la solución de Lugol:

Solución de Lugol:

Iodo	5 g.
Ioduro de potasio	10 g.
Agua destilada	c. s. p. 100 cc.

14 a 15 gotas en leche, 3 veces al día después de las comidas.

También se puede proceder a la administración de la solución de ioduro de potasio:

Rp./

Ioduro de potasio	15 g.
Agua de menta	15 cc.

4 a 5 gotas tres veces al día.

La respuesta al iodo en el hipertiroidismo. El espectacular resultado que se obtiene por la administración de iodo en estos casos fué el fruto de una equivocación: TROUSSEAU prescribió equivocadamente iodo por prescribir digital. Pronto se dió cuenta de su error, substituyó el iodo por la digital y los síntomas del hipertiroidismo se agravaron nuevamente; la nueva administración de iodo condujo también nuevamente a la atenuación de la sintomatología. Debieron transcurrir más de 60 años para que la valiosa observación de TROUSSEAU entrara a formar parte de la terapia habitual del hipertiroidismo. La respuesta a la terapia iodada tiene lugar en muy corto tiempo, a menudo unos pocos días, y consiste esencialmente en la disminución de todas las manifestaciones: notable reducción del metabolismo basal y con ello, de todos los síntomas que condiciona, detención de la pérdida de peso, mejoría de los síntomas cardiovasculares, desaparición de la sudoración, de la nerviosidad, de la ansiedad y del insomnio. Localmente también se producen algunos cambios: el bocio disminuye de tamaño y hay cambios en la consistencia, debido al aumento del almacenamiento del coloide y a la disminución de la vascularización. Estos cambios de consistencia y de tamaño de la glándula bajo la administración de iodo, sugieren la posibilidad de un almacenamiento de la sustancia coloide, lo cual es tal vez más probable si se tiene en cuenta que el iodo del tiroide está reducido en la enfermedad de BASEDOW y que esta reducción se acompaña de un aumento de la descarga de hormona por la glándula. Por consiguiente, la iodoterapia no sólo provoca un aumento del contenido en iodo, sino que reduce también la secreción hormonal y muchas veces la lleva hasta una proporción normal. El metabolismo basal desciende de -1- 48% hasta un promedio de -1- 10% en 11 días, según lo observado en largas series por STARRER, SEGALL y MEANE. Si se interrumpe la terapia, el metabolismo se eleva nuevamente a la proximidad del nivel primitivo. Sin embargo, un lento aumento en el metabolismo tiene lugar aun cuando la medicación se continúe durante un mayor tiempo (GOLDZIEHER). Tal observación es la que ha llevado a la creencia que la respuesta al iodo es sólo

temporal y que la administración ininterrumpida conduce a un estado refractario y a la pérdida del control del hipertiroidismo.

Se señalan casos de ineficacia por la administración de iodo. Esta se observa en individuos de edad avanzada con un metabolismo relativamente bajo, en casos de adenoma tóxico y en complicaciones cardíacas.

Se estima por muchos que la terapia iodada puede hacerse con ventajas empleando la diiodotirosina, aunque son muchos también los que opinan que esta sustancia no representa ni más ni menos que un simple aporte de iodo. GUTMANN no ve ninguna diferencia entre los efectos de la diiodotirosina y del iodo inorgánico. En cambio, BRUGSCH, MORAWITZ y otros han confirmado las informaciones de ABELIN y consideran a la diiodotirosina como un producto más eficaz y menos peligroso. El mismo GOLDZIEHER dice haber usado la diiodotirosina por largos períodos, sin observar la fase refractaria, y ZIMMERMANN anota el hecho interesante de que la diiodotirosina le ha resultado eficaz aun en los casos de BASEDOW por empleo de iodo, es decir de hipertiroidismo provocado por el uso de la solución de LUGOL en un bocio colóideo.

Nosotros hemos tenido ocasión de emplear esta Terapéutica en muchos casos, y sin poder afirmar una mayor eficacia de la terapia iodada por el empleo de la diiodotirosina, convenimos, sin embargo, en afirmar que su tolerancia es superior. Las dosis para el empleo de la diiodotirosina son las siguientes: administración diaria de una dosis media de 20 cg., elevando la dosis solamente en los casos muy agudos y graves, hasta alcanzar como máximo unos 40 cg. A medida que la mejoría se manifiesta, se disminuye la dosis, reduciéndola a 10 cg. y posteriormente se administra una dosis igual solamente día por medio y por último cada 3 días. Si cualquier anuncio de agravación sobreviene, se volverá nuevamente a las dosis primitivas. Especialmente apta nos parece la terapia por la diiodotirosina cuando debe prolongarse el tratamiento por varios meses. Queremos señalar solamente el alto costo del preparado entre nosotros.

Lo que se refiere a la dieta y al reposo del enfermo, véase en tratamiento médico.

Radioterapia.—Los enfermos que rechazan la intervención quirúrgica o si ésta por cualquier otro motivo no puede llevarse a cabo, pueden ser sometidos al tratamiento radioterápico. Sobre la técnica del procedimiento, véase pág. 155.

En cuanto a los resultados, son estimados de un modo variable según los autores. BARCLEY y FELLOWS, por ejemplo, hablan de 63% de curaciones y 25% de mejorías en una serie de 300 casos. Semejantes son los resultados obtenidos por SALOMON en 100 casos. LABBE muestra 20% de casos de curación completa en una serie más reducida. En cuanto a la duración de los efectos, muchas de estas curaciones han sido de carácter permanente o, por lo menos, se han mantenido hasta por 10 años. Una de las ventajas del tratamiento radioterápico con respecto a la tiroidectomía consiste en la ausencia de hipertiroidismo agudo; pero el método es relativamente ciego y no es infrecuente la producción o la aparición del mixedema post-radioterápico.

La larga duración del tratamiento y el alto costo del mismo son inconvenientes que conviene señalar.

Tratamiento médico.—El tratamiento médico consiste en la aplicación de los siguientes puntos:

1. **Reposo físico y mental del enfermo.**—De acuerdo con la intensidad de los síntomas, el reposo físico debe ser llevado hasta el grado máximo

del reposo prolongado en cama. Es el procedimiento más eficaz de que disponemos para la reducción del metabolismo basal de estos enfermos y es también el mejor procedimiento para detener no sólo la caída de peso, sino que en muchos casos alcanzan una recuperación del mismo. El reposo en cama tiene además la ventaja de sustraer al enfermo, cuando se hace en forma conveniente, de las preocupaciones de orden psíquico, que, dada la alta emotividad que es característica en estos casos, se hace necesario suprimir. Sumamente importante es contribuir a este reposo físico y mental por la administración, larga mano, de medicamentos de carácter sedante, que restrinjan la nerviosidad, que den reposo físico al enfermo y que restablezcan su sueño. De un modo rutinario administramos los bromuros y los barbitúricos, aisladamente o en combinación, según la fórmula aconsejada en la pág. 416. La administración de estos medicamentos debe hacerse, a nuestro juicio, a dosis tan altas como sean necesarias para conseguir una ligera somnolencia. es decir, combinación de 2 a 3 g. de bromuros con 5 a 10 cg. de fenobarbital soluble.

El reposo prolongado por 2 a 3 semanas en esta forma consigue en general los mejores resultados.

2. **Dieta.**—Las bases de la dieta deben afirmarse en las alteraciones metabólicas que estos enfermos presentan. Desde luego, es de imperiosa necesidad la administración de una dieta de alto valor calórico, con el objeto de atender a las necesidades de un requerimiento extraordinariamente elevado y oponerse así a la progresiva desnutrición. El valor calórico de la dieta debe fluctuar alrededor de 4000-5000 calorías por día. Sobre la composición de la dieta, ésta debe ser especialmente rica en carbohidratos y en grasas y relativamente pobre en proteínas, con supresión completa de todos los alimentos estimulantes y excitantes. La restricción relativa de las albúminas deriva de la noción bien conocida de que ciertos amino-ácidos estimulan la secreción tiroidea y que son capaces de aumentar el efecto metabólico de la hormona. Es, pues, lógico eliminar de la dieta aquellas proteínas que tienen los amino-ácidos que constituyen la materia prima de la tiroxina, es decir, que presentan un alto contenido en tirosina, por ejemplo; además deben suprimirse por su efecto dinámico-específico sobre el metabolismo. La leche constituirá, según esta noción, el alimento proteico más apropiado para estos enfermos.

La dieta, en resumen, podrá calcularse en la forma siguiente: una ración mínima de 1 g. de proteínas por k. de peso, o sea, 60 g. de albúminas, 600 g. de hidratos de carbono y 150 g. de grasas (4000 calorías).

Una importante consideración es necesario hacer acerca del contenido en vitaminas de esta dieta. Se sabe, por ejemplo, que un insuficiente aporte de vitamina A favorece el desarrollo de los síntomas del hipertiroidismo y que, por el contrario, las grandes dosis de vitamina A se comportan como un antagonista de la tiroxina y favorecen la reducción de los síntomas. Las dosis necesarias para este objetivo no pueden conseguirse solamente con el aporte dietético y convendrá administrarlas en forma de medicamentos.

El complejo vitamínico B, sobre todo la vitamina B1, debe suministrarse también en forma amplia, porque es bien conocido el hecho de que el requerimiento de estas vitaminas está en directa proporción con la aceleración del metabolismo, aumentando todavía la necesidad cuando se administra una dieta tan rica en hidratos de carbono como la que aconsejamos. Del mismo modo advertimos la necesidad de administrar suficientes cantidades de vitamina C por su relación con la hormona córtico-suprarrenal, que tanta influencia tiene en el control de las perturbaciones metabólicas de estos enfermos. La vitamina D en la tirotoxicosis tiene el interés de con-

trolar las pérdidas de calcio y también debe ser dada en cantidades apropiadas.

3. **Aplicaciones frías locales.**—Las aplicaciones frías locales en forma de bolsas de hielo en el cuello y en la región precordial son muy útiles. Disminuyen la frecuencia del pulso, atenúan las palpitaciones, tranquilizan al enfermo. La vascularización del bocio, por la acción del frío, es influenciada favorablemente.

4. **Medicamentos.**—Aparte de los medicamentos sedantes e hipnóticos a los que ya nos referimos, aparte de la iodoterapia administrada en forma de solución de Lugol o de Diiodotirosina en la misma forma en que se aconseja en el tratamiento preoperatorio de estos enfermos, el tratamiento sintomático medicamentoso puede hacerse por el empleo de las siguientes sustancias.

a) **Hormonas.**—La Terapéutica más eficaz que en este sentido puede y debe ser empleada es la **hormona de la corteza suprarrenal**, que se basa en el antagonismo funcional bien conocido entre tiroides y sistema nervioso simpático por un lado y corteza suprarrenal por otro. Todos los casos de enfermedad de BASEDOW con un componente de simpaticotonía muy marcada son susceptibles de ser influenciados muy favorablemente por esta hormonoterapia. Fué tal vez GOLDZIEHER el que por primera vez insinuó su uso y últimamente nosotros empleamos habitualmente la hormona sintética con los mejores resultados. Los efectos más evidentes de su empleo son la disminución de la taquicardia y de la nerviosidad; la fatigabilidad de estos enfermos disminuye considerablemente y se procura un eficaz aumento de su peso. En las crisis de tirotoxicosis, se pueden obtener con dosis altas resultados realmente espectaculares. La posología será regulada de acuerdo con la intensidad de los síntomas, administrándose por vía intramuscular dosis variables de 5 a 20 mg. por dosis, diariamente o cada 2 a 3 días.

Hormonas sexuales.—Cuando los fenómenos de hipertiroidismo coinciden con la menopausa o con alteraciones de déficit hormonal sexual, está indicado también hacer la Terapéutica de sustitución, pero exclusivamente con hormonas sexuales y no con hormonas gonadótropas. Estas últimas ofrecen el peligro de una estimulación de la secreción tiroidea.

b) **Vitaminas.**—Ya se ha indicado la necesidad que existe de abastecer abundantemente a estos enfermos de todas las vitaminas, siendo de especial interés la administración de vitamina A, por su antagonismo frente a la tiroxina. Las dosis que deben administrarse son de 10.000 a 40.000 U. I. diarias en forma de cualesquiera de los preparados.

c) **Quinina.**—Se recomienda especialmente el empleo de la quinina en el hipertiroidismo, basándose en observaciones experimentales sobre el efecto antagónico de este alcaloide frente a la tiroxina. Se sabe que la quinina disminuye el consumo de oxígeno, favorece el almacenamiento de iodo en la tiroides y provoca cambios regresivos en la glándula hiperplásica. Desde mucho tiempo, la quinina ha sido empleada en estos casos, pero no hay consenso unánime para aceptar su utilidad. Los mejores resultados se obtienen en la administración conjunta de quinina y iodo, dando, eso sí, la quinina de un modo continuo, a diferencia de la terapia iodada, que debe ser discontinua. Se dan, por ejemplo, 20 a 25 cg. de bromhidrato de quinina 3 veces en el día.

d) **Otras medicaciones sintomáticas de utilidad. Sales de calcio.**—Se dan con el objeto de disminuir la irritabilidad del sistema nervioso vegetativo, en forma de gluconato de calcio por la vía oral o parenteral.

Eserina y ergotomina. Se dan con el mismo objeto y en la forma que se indica en el Capítulo XIX. Aunque teóricamente esta última, por su efecto inhibidor sobre el simpático, debería proporcionar alguna utilidad, el em-

pleo que de ella se ha hecho en la Clínica en el último tiempo no ha demostrado una eficacia que autorice su empleo de un modo sistemático al menos y se hace necesario advertir que es un medicamento que tiene verdaderos peligros.

Los pretendidos medicamentos antitiroideos.—Una serie de medicamentos, como los sueros de animales (cabras, caballos y terneras) tiroidectomizados, preparados de leche de cabra tiroidectomizada (Rodagen), sueros y sangre desecada de animales tratados por inyecciones de extractos tiroideos con el objeto de obtener una concentración de antihormonas, y como la Antitiroidina de MOEBIUS, fueron populares en otra época, pero han sido actualmente relegados al olvido. Su inutilidad no merece ya ninguna duda y si algún efecto puede ser señalado en determinadas ocasiones, creemos que se trata exclusivamente de un efecto psicoterapéutico, en enfermos que, por su condición misma, resultan extraordinariamente sugestionables. Solamente con el objeto de completar la información diremos que la única base experimental en que algunos de estos preparados pueden sustentarse, reside en el hecho de que el suero de animales tirotóxicos, preparado por inyección de extractos tiroideos, consigue aumentar en determinadas condiciones la resistencia de los animales a la asfixia.

ADENOMA DEL TIROIDES.—Esta enfermedad está caracterizada por la aparición de nódulos en el tiroides, provocando un aumento asimétrico de la glándula. Puede presentarse aisladamente, es decir, sin comportar ninguna alteración funcional de la glándula, como puede también agregarse con el tiempo un componente de hipertiroidismo. En este último caso se denomina adenoma tóxico o enfermedad de PLUMMER. El diagnóstico diferencial con la enfermedad de BASEDOW es relativamente fácil, basándose en los síntomas locales del bocio (aspecto nodular asimétrico, consistencia firme), en que se presenta en enfermos de edad en general más avanzada que en el caso del BASEDOW y ofreciendo la importante noción de la precesión del bocio durante largo tiempo a la etapa de hipertiroidismo.

El **tratamiento** consiste, aún cuando sea de la forma no tóxica, en la **tiroidectomía parcial**. El iodo no debe usarse, aunque con él suele observarse una disminución más o menos apreciable de la glándula; pero su administración implica el grave peligro de inducir a una tirotoxicosis. La tiroidectomía parcial está tanto más indicada en estos enfermos cuanto que se producen con frecuencia perturbaciones de orden mecánico, compresiones, y que la degeneración maligna es también una eventualidad que no puede ser olvidada.

Si a esto último se agrega el que con el andar del tiempo el adenoma no tóxico se transforma en adenoma tóxico con gran frecuencia, creemos haber justificado plenamente la indicación operatoria.

En el adenoma tóxico o enfermedad de PLUMMER, el tratamiento es también quirúrgico: la tiroidectomía parcial. La administración de iodo, en estos casos, como preparación preoperatoria, es un hecho discutido y, en general, se tiende a contraindicarlo. GOLDZIEHER, sin embargo, aconseja el tratamiento médico preoperatorio en las mismas condiciones que el tratamiento preoperatorio de la enfermedad de BASEDOW, a base de iodo y de hormona córticosuprarrenal, con lo que él dice que disminuye apreciablemente el riesgo del acto quirúrgico.

La Radioterapia no dá resultados en este caso.

TRATAMIENTO DE LAS ENFERMEDADES DE LAS GLANDULAS PARATIROIDES.

FISIOPATOLOGIA

Las glándulas paratiroides regulan el metabolismo del calcio y del fósforo. Es lo más probable que sea el metabolismo del P el que sea directamente regulado por la hormona paratiroidea y que el metabolismo del Ca sufra indirectamente las modificaciones dependientes del metabolismo primario del P.

En el animal paratiroidectomizado se producen los cambios siguientes:

- 1.—Disminución del P excretado por la orina;
- 2.—Elevación de las tasas de P sanguíneo;
- 3.—Disminución de la calcemia, y
- 4.—Disminución de la excreción de Ca por la orina.

Si a estos animales se les administra la parathormona, estas funciones se alteran en el sentido opuesto, es decir, se produce un hiperfosfatemia, una hipofosfatemia, una hipercalcemia y una hiper calciuria.

La explicación de estos hechos está todavía sujeta a discusiones. Muchos son los que creen que la hormona actúa en el tejido óseo, especialmente sobre los osteoclastos, produciendo una especie de disolución y remoción de los depósitos de fosfato de los huesos. Así se explica la hipercalcemia, la hiper calciuria y la hiperfosfatemia, pero quedaría sin explicación la hipofosfatemia, a menos que existan además algunos mecanismos secundarios. Otros creen (FULLER ALBRIGHT) que la hormona actúa sobre los fosfatos de los líquidos circulantes, lo que, por su aumento, elevaría la excreción a través de la orina. Así se explicaría la inmediata hiperfosfatemia por la administración de extractos paratiroides y también la hipofosfatemia. Además, y a causa misma de los bajos niveles de P en el suero sanguíneo, debe suponerse que este suero está menos saturado con respecto al fosfato de calcio y con ello propendería a un aumento de la entrada del fosfato de calcio hacia el suero a partir del tractus gastrointestinal y a partir de los huesos. Esto conduce a la hipercalcemia y finalmente la hiper calciuria lleva a la hiper calciuria. (Para mayores detalles sobre el metabolismo del calcio, véase Tratamiento del Raquitismo).

ENFERMEDADES DE LAS GLANDULAS PARATIROIDES

HIPOPARATIROIDISMO.—Con la mayor frecuencia el hipoparatiroidismo es la complicación de la tiroidectomía con ablación de las paratiroides. Además puede existir un hipoparatiroidismo idiopático, como consecuencia posiblemente de una falta de hormona estimulante hipofisiaria (hormona paratirotropa).

SINTOMATOLOGIA.—La sintomatología del hipoparatiroidismo se caracteriza por el aumento de la excitabilidad neuromuscular dependiente de la hipocalcemia y cuyo complejo sintomático se conoce con el nombre de **tetania**: son: el espasmo carpopedal (mano obstétrica y posición equinovarus del pie), signo positivo de CHVOSTEK, de TROUSSEAU y de ERB, laringoespasma y ataques epileptiformes. La catarata es una complicación corriente en los casos de larga duración. lo mismo que las calcificaciones del cerebro. Si el hipoparatiroidismo se desarrolla antes de la época de la

dentición, se produce una hipoplasia o aplasia de las piezas dentarias. En el hipoparatiroidismo los huesos en general son más densos que lo normal. Las determinaciones de la calcemia y del fósforo dan la siguiente información: existe una disminución de la calcemia que puede llegar a ser tan baja como de 5 mg. por 100 cc. de suero sanguíneo y, en cambio, el P del suero se encuentra elevado hasta niveles de 12 mg. por 100 cc. de suero. Puede no haber excreción de Ca en la orina, excepto en las formas muy discretas, porque la calcemia se encuentra por debajo del umbral de excreción de este elemento; el P excretado por la orina está a menudo dentro de límites normales.

Las causas más frecuentes de hipocalcemia, con las cuales es necesario hacer el diagnóstico diferencial, son el raquitismo del niño, la osteomalacia del adulto, la esteatorrea y la insuficiencia renal con retención de fosfatos. En el raquitismo y en la osteomalacia, la hipocalcemia está característicamente acompañada de hipofosfatemia o, en el mejor de los casos, con cifras normales de P en el suero. Además, la fosfatasa sanguínea, que es normal o baja en el hipoparatiroidismo, está elevada en el raquitismo y en la osteomalacia. En la esteatorrea (sprue), se produce una hipocalcemia a causa de la desperdición de la vitamina D, que es liposoluble. Las características químicas de la enfermedad son, por consiguiente, iguales a las de la osteomalacia y del raquitismo. En la insuficiencia renal se puede encontrar una retención de P, como un fenómeno compensatorio al descenso del Ca sanguíneo. En la insuficiencia renal, por consiguiente, hay un menor grado de hipocalcemia en comparación con el hipoparatiroidismo y un mismo grado de hiperfosfatemia, pero es muy raro que la hipocalcemia conduzca a la tetania, porque generalmente la insuficiencia renal se acompaña de acidosis, condición que inhibe la tetania.

TRATAMIENTO.—Ya que la sintomatología de la tetania es debida a la hipocalcemia, el tratamiento consistirá en el empleo de la hormona, de sustancias capaces de regular el metabolismo alterado del Ca y en la administración de dietas ricas en Ca y pobres en P.

1. **Parathormona.**—COLLIP preparó hace ya tiempo extractos de paratiroides de buey que contienen el principio activo, para emplearlos como sustituto de las paratiroides. La estandarización del preparado se hace en unidades: 1 cc. de la solución de paratiroides debe poseer una potencia equivalente a no menos de 80 unidades paratiroides y no más de 120 unidades. Cada unidad debe representar un centésimo de la cantidad requerida para elevar la calcemia, determinada en 100 cc. de suero sanguíneo, de perros normales en 1 mg. dentro de un período de 16 a 18 horas después de la administración.

La acción del extracto se resume de la manera siguiente: 1.—Aumenta la calcemia y disminuye la fosfemia. 2.—Aumenta el Ca iónico en la sangre. 3.—Aumenta la excreción de Ca y P por la orina, y 4.—Capacita al organismo para excretar el exceso de Ca, por un aumento de Ca ingerido o proveniente de los depósitos de los huesos. En inyección subcutánea o intramuscular, la parathormona debe producir un aumento de la calcemia en 4 horas aproximadamente y alcanzar su máximo alrededor de 12 a 18 horas, para volver a los niveles primitivos en 20 a 24 horas después de la inyección.

Resultados verdaderamente dramáticos pueden obtenerse en casos de hipoparatiroidismo con la administración de parathormona en inyección intravenosa. El procedimiento está indicado en los casos agudos y graves. La vía intramuscular debe dejarse para los casos menos agudos.

La posología de la parathormona varía naturalmente de acuerdo con el grado de la hipocalcemia y la gravedad de los síntomas. Como término medio, 100 unidades COLLIP en una sola dosis o en dosis fraccionadas son suficientes en los casos más graves. Para los casos medianos bastan en general dosis mucho más pequeñas, 10 a 20 unidades administradas 1 o 2 veces al día.

El exceso de dosis provoca una exagerada elevación de la calcemia y puede acarrear la aparición de manifestaciones tóxicas, que son: 1.—Lesión renal. 2.—Elevación del P sanguíneo. 3.—Retención azoada. 4.—Depósito de Ca en diversos tejidos. 5.—Litiasis cálcica del riñón.

La administración prolongada de hormona paratiroidea agota las reservas de Ca y en último término puede sobrevenir una hipocalcemia si la ingestión de Ca no se aumenta grandemente.

En el comercio se encuentran los siguientes preparados:

- Extracto paratiroideo. Lilly.
- Hormona paratiroidea. Squibb.
- Paroidin. Parke Davis & Co.

2. Dihidrotaquisterol. A. T. 10.—Dihidrotaquisterol, como la vitamina D, es un derivado fotoquímico del ergosterol, preparado por primera vez por HOLTZ en Alemania, para el tratamiento del hipoparatiroidismo. Ejerce una poderosa influencia sobre el nivel del Ca sanguíneo, el que puede ser elevado hasta cantidades normales y aun por encima de la normal.

Dihidrotaquisterol puede obtenerse en solución oleosa conteniendo cada cc. 5 mg. de la sustancia.

El preparado se administra por vía oral. Dada la alta calidad terapéutica del medicamento y la facilidad de su manejo, está destinado a reemplazar definitivamente a la parathormona.

La manera de proceder, en el caso de una tetania paratiroidea, con dihidrotaquisterol es la siguiente (FULLER ALBRIGHT): se requiere en primer lugar el reactivo de SULKOWITCH, que es una solución de oxalatos con un pH tal que cuando se agrega al reactivo una cantidad igual de orina, el calcio de ésta precipita inmediatamente en forma de oxalato de calcio. Si no hay precipitación, no hay calcio, lo que quiere decir que la calcemia está probablemente en un nivel de 5 a 7,5 mg. por 100 cc. de suero; si se produce una fina nubécula blanca, hay una moderada cantidad de calcio y la calcemia se encuentra en un nivel satisfactorio; si el precipitado es de carácter lechoso, hay inmediato peligro de hipercalcemia. Cuando tal cosa sucede se reduce la dosis y se evita así este peligro. Los pacientes, lo mismo que en el caso de la diabetes, deben hacer ellos mismos sus propias reacciones.

Habitualmente prescribe ALBRIGHT 3 cc. de A. T. 10 por día hasta que el calcio aparezca en la orina y entonces la dosis se disminuye hasta un nivel de mantenimiento, es decir, de 1 cc., 3 a 5 veces por semana.

A. T. 10. Winthrop Chemical Co. Dihidrotaquisterol. Solución oleosa con 5 mg. por cc.

3. Sales de calcio.—El tratamiento de urgencia de los casos agudos consiste en el empleo inmediato de una inyección intravenosa de 10 cc. de gluconato de calcio. El laringoespasma, lo mismo que los demás síntomas, ceden rápida pero fugazmente a esta Terapéutica y deben hacerse las indicaciones pertinentes con respecto al empleo de Dihidrotaquisterol o Parathormona con la dieta apropiada.

4. Vitamina D.—La vitamina D es un medicamento útil, pero al mismo tiempo peligroso, lo que obliga a usarla con reservas en el tratamiento del hipoparatiroidismo. En todo caso, la vitamina D no puede ser un sustituto de la hormona ni del Dihidrotaquisterol, porque sus efectos son idénticos a la hormona solamente en el sentido de la hipercalcemia que ambas producen. Mientras que el extracto paratiroideo y el A. T. 10 rebajan

las cifras de P sanguíneo y producen un balance negativo de Ca y P, la vitamina D, en cambio, aumenta la concentración del P en el suero y promueve a un balance positivo de Ca y P. El inconveniente de estos hechos es la producción de calcificaciones metastásicas (aberrantes) en diversos tejidos.

5. Dieta.—Las características de la dieta deben ser su alto contenido en Ca y su bajo contenido en P; manteniendo la ingestión de P por debajo de 30 cg. y elevando el Ca aproximadamente a 2 g. diarios, se obtienen los mejores resultados. No es difícil proceder al establecimiento de una dieta pobre en P, con la simple eliminación o limitación del consumo de carnes, yema de huevo, nueces. La clara de huevo puede usarse para el enriquecimiento proteico de esta dieta, junto a las grasas y los carbohidratos. La dieta debe ser rica en frutas frescas y vegetales. La leche, por su alto contenido en Ca, estaría indicada, pero está contraindicada debido a su alta proporción en P y debe, por consiguiente, ser omitida.

El enriquecimiento en Ca de estas dietas puede hacerse más fácilmente que por la elección de los alimentos, por la adición de algunas sales; lo más aconsejable es el empleo del gluconato de calcio en dosis de 3 a 6 g. diarios.

6. Injerto glandular.—Por último, pueden tentarse los injertos de paratiroides, los cuales, es sabido que, a pesar de las dificultades de la técnica, prenden satisfactoriamente en un apreciable número de casos. Si el éxito del injerto desde el punto de vista de la técnica es satisfactorio, puede no serlo desde el punto de vista de la corrección funcional del trastorno; pero en todo caso, con ello se facilita enormemente el tratamiento de mantenimiento, disminuye el peligro de los accidentes graves y el enfermo se beneficia en toda forma.

HIPERPARATIROIDISMO.—La causa más frecuente del hiperparatiroidismo es el adenoma de alguna de las glándulas paratiroides.

Las características fisiopatológicas de la afección son las que corresponden a la movilización del Ca y del P de los huesos. Esto produce una elevación de los niveles de la calcemia, que son siempre muy altos, muchas veces por encima de 18 mg. por 100 cc. de suero en los casos graves y se encuentran simultáneamente elevadas las dos fracciones del calcio sanguíneo, es decir, el calcio iónico y el calcio en combinación con proteínas sanguíneas. Los niveles de fósforo sanguíneo se encuentran invariablemente bajos; para los casos graves se registran cifras hasta de 3,1 mg.%. Cuando estas condiciones se prolongan, se producen las alteraciones óseas que, como bien se comprende, pueden no existir en los casos de corta duración.

Una de las características enfermedades producidas por el hiperparatiroidismo es la llamada enfermedad de VON RECKLINGHAUSEN u osteitis fibroquística generalizada. En ella se encuentra una constante metaplasia del hueso. Histológicamente hay un aumento del número de osteoclastos y radiológicamente se caracteriza por la presencia de lesiones diseminadas, de carácter quístico, en los principales segmentos del esqueleto.

El tratamiento consiste, en primer lugar, en la supresión de la leche, en la administración de abundante cantidad de líquidos y en la remoción quirúrgica del factor etiológico. Para que el procedimiento quirúrgico resulte eficaz hay que ir a la ablación de la mayor parte del tejido y así se recomienda la ablación total de tres paratiroides y la ablación parcial de la última, no dejando más de 200 a 300 miligramos de tejido glandular.

Existe también un **hiperparatiroidismo secundario**. Es el que se observa en el raquitismo y en la mayoría de las regiones y países donde la irradiación solar es muy baja. La falta de irradiación ultravioleta es un factor determinante en la hiperplasia de las glándulas paratiroides, la que se manifiesta como un mecanismo de compensación en un esfuerzo para mantener en niveles normales las cifras de calcemia requeridas por el organismo.

El **tratamiento** de estos casos puede, hasta cierto punto, hacerse por el empleo preventivo de dosis adecuadas de vitamina D.

TRATAMIENTO DE LAS AFECCIONES ENDOCRINAS DEL PANCREAS

1.—DIABETES

GENERALIDADES. DEFINICION.—La diabetes es una afección caracterizada fundamentalmente por la disminución de la capacidad de utilización de los carbohidratos y por el compromiso consiguiente del metabolismo de las albúminas y de las grasas. El factor determinante es una menor disponibilidad de insulina por parte de las células y tejidos, lo cual, en último término, puede ser debido a una disminución de la secreción de esta hormona por el páncreas o a interferencias con las secreciones de otras glándulas endocrinas, que la modifican o neutralizan.

La diabetes puede presentarse en todas las edades, pero son diferentes las características cuando estalla en la primera mitad de la vida o cuando lo hace pasada la cuarentena. La gravedad de la afección en el primer caso, junto con un carácter netamente hereditario, son hechos bien conocidos. La diabetes de la edad avanzada es la expresión de una de las tantas manifestaciones degenerativas de tipo vascular, que, según su localización, se expresan por una sintomatología también diferente; así resultan la angina de pecho, la trombosis cerebral, la gangrena de las extremidades inferiores por obliteración arterial, la nefrosclerosis, y cuando tales cambios tienen lugar en forma preponderante o exclusiva en el páncreas, una disminución en la producción de insulina será la consecuencia y se expresará en la forma de los síntomas de la diabetes.

La función de esta hormona consiste en: 1) capacitar al organismo para oxidar la glucosa y convertirla en energía, y 2) permitir el almacenamiento de la glucosa para su ulterior empleo, polimerizándola en forma de glicógeno.

1) Cuando la insulina falta, la glucosa se acumula en la sangre y se elimina por la orina. Como resultado directo de la incapacidad del organismo para utilizar los carbohidratos, se pierde también la correcta metabolización de las grasas. El antiguo aforismo que dice que "las grasas se queman en la llama de los hidratos de carbono" pone de manifiesto la dependencia del metabolismo de las grasas de la integridad del metabolismo de los carbohidratos.

2) Bajo la influencia de la insulina, el glicógeno se acumula en el hígado para ser desdoblado posteriormente en glucosa al aumentar la necesidad de consumo de este azúcar. Pero el hígado no es el único depósito de glicógeno; también desempeña este papel el sistema muscular. El proceso en estos tejidos es más complejo que el que tiene lugar en el hígado. En éste, por simple polimerización, la glucosa se almacena en forma de glicógeno y el desdoblamiento posterior la convierte en glucosa y la entrega a la circulación. En el músculo, en cambio, existe otra forma de glucosa, una combinación de glucosa con ácido fosfórico (hexosadifosfato); este compuesto tiene un alto interés, porque su dependencia de la insulina es me-

nos estricta que la del glicógeno en el sentido de su oxidación y de su utilización y por esto en el animal pancreatectomizado la utilización del hexosafosfato tiene lugar en cierto grado.

ETIOLOGIA.—Las causas últimas de la diabetes se nos escapan; pero conocemos algunas condiciones que favorecen su estallido. Estas son la herencia, la obesidad y las infecciones. Además es bien sabido que la diabetes manifiesta predilección por ciertas razas, como la judía.

a) **Herencia.**—El papel de la herencia se pone casi siempre en evidencia en las diabetes juveniles, pero tiene una importancia mucho menor en la diabetes de la edad senil.

Se hereda de acuerdo con las leyes de MENDEL, como un carácter recesivo. Bástenos reproducir aquí el cuadro de JOSLIN, en que se compara la incidencia de la diabetes en descendientes de no diabéticos y de diabéticos, y en estos últimos en gemelos similes y disimiles:

	Número	% diabéticos
No diabéticos	682	0,5
Diabéticos	2385	5,0
a) Gemelos disimiles	16	12,0
b) Gemelos similes	13	70,0

(TOMADO DE JOSLIN, 1940)

b) **Obesidad.**—La obesidad es otro factor que contribuye al estallido de la diabetes, especialmente en el adulto; en el 78% a 86% de los casos. el exceso de peso aparece como precursor de la diabetes. Naturalmente puede prestarse a discusión la interpretación del hecho y atribuirse la obesidad a la diabetes o vice-versa. Eminentes autoridades sostienen una u otra hipótesis; pero en lo que todos están de acuerdo es en afirmar que cuando la diabetes estalla en la edad media de la vida se asocia en la gran mayoría de los casos a la obesidad, que en sí misma es la expresión o de una alteración endocrina o de excesos alimenticios, lo que nos lleva a considerar la importancia de un elevado consumo de azúcar en el determinismo de la diabetes. Por lo menos pueden exhibirse datos bastante precisos respecto al paralelismo que existe entre el consumo de azúcar y la incidencia de la diabetes. Comparamos solamente las cifras que a este respecto nos proporcionan, por un lado, Estados Unidos, el país con la más alta cifra de mortalidad por diabetes, y Chile, con una de las más bajas:

	Mortalidad por diabetes por 100.000 habitantes en 1927	Consumo de azúcar en K. per capita. 1914—25 1923—24
Estado Unidos	17,5	52,5 49,2
Chile	3,5	20,2 25,0

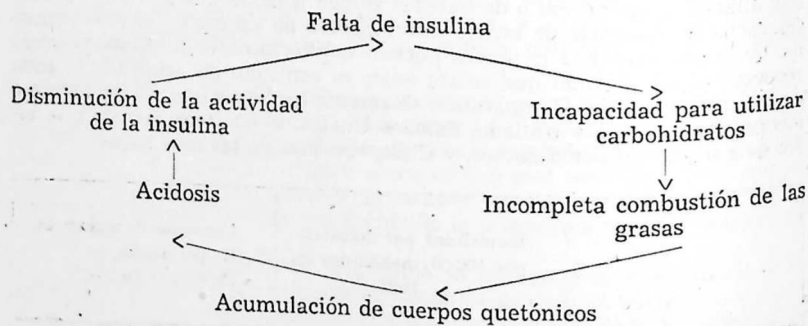
Entre los factores que propenden a la obesidad y a la diabetes debe incluirse también el hábito sedentario. La incidencia de la diabetes es con-

siderablemente mayor en los individuos de profesiones u oficios sedentarios que en el trabajador manual.

c) **Infección.**—Para ALLEN es la causa principal de la diabetes. Es cierto que con alguna frecuencia una infección grave precede a la diabetes en el niño, pero en el adulto esto es más raro. En todo caso parece dudoso que la infección sola pueda ser la causa primaria y única del desarrollo de la diabetes. Posiblemente la infección desarrollada en un niño con herencia diabética pueda precipitar su aparición. Sin la infección quizás el estallido de la diabetes solamente hubiera sido postergado.

FISIOPATOLOGIA.—La primera contribución importante al esclarecimiento del proceso íntimo de la diabetes es la de VON MERING y MIN-KOWSKY, que en 1889 consiguen obtener la diabetes experimental por extirpación del páncreas en el perro. Cuando en 1921 BANTING y BEST, junto con MC LEOD lograron aislar la insulina y con su administración suprimir los síntomas de la diabetes experimental y clínica, pusieron con ello en evidencia el rol de la insulina.

En ausencia de insulina, el organismo es incapaz de utilizar el azúcar de una manera normal; la glucosa resultante de la digestión de los carbohidratos y del metabolismo de las proteínas y de las grasas, no es almacenada en forma de glicógeno, sino que se acumula en el torrente sanguíneo, excediendo el nivel de eliminación del riñón y dando lugar a la glucosuria. La hiperglicemia y la glucosuria, aun en ayunas, son las características de la diabetes del hombre y del animal pancreatetectomizado. La glucosa se forma en estos casos a partir de las proteínas y aun posiblemente y en pequeño grado, de las grasas, a nivel del hígado. La hepatectomía provoca rápidamente el descenso de la glicemia en el animal diabético. El aumento del desdoblamiento de proteínas para formar glucosa se refleja en la elevada eliminación de nitrógeno urinario. Con la insuficiencia relativa de carbohidratos, el desdoblamiento de los ácidos grasos se detiene en la etapa del ácido butírico, del ácido diacético y del ácido beta-oxi-butírico, que también son eliminados por la orina. Estalla así el cuadro de la acidosis y sobrevienen el coma y la muerte. Con la administración de insulina, se corrige este proceso anormal. Es el llamado círculo vicioso del diabético, que esquematizamos en la forma siguiente:



Si los fenómenos aludidos son debidos a una sobreproducción de glucosa a partir del glicógeno o a una disminución de la utilización de la glucosa, es un hecho discutido, existiendo numerosos argumentos, tanto experimentales como clínicos, en favor de una o de otra teoría; pero es lo más probable y también es lo más lógico suponer que en el perro pancreatetectomizado y en el hombre diabético exista no sólo una sobreproducción de glucosa en el hígado, sino también una combustión deficiente de la misma

en los tejidos. Todos están de acuerdo, en cambio, que en el diabético, por administración de cantidades apropiadas de insulina, los depósitos agotados de glicógeno del hígado y de los músculos se forman nuevamente. Se ha elevado contra esto una objeción de orden exclusivamente experimental: en el hígado aislado y perfundido no se ha logrado demostrar ninguna modificación de los depósitos de glicógeno bajo los efectos de la insulina; pero tales experiencias carecen de valor probatorio ya que se apartan enormemente de las condiciones fisiológicas. Para JOSLIN parece lo más probable que en el estado diabético la dificultad primera estribaría en un inadecuado abastecimiento de glicógeno, a lo que vendría a sumarse una alterada capacidad para utilizarlo, resultando de esto una anomalía en la resíntesis de la glucosa a partir del ácido láctico, proceso en el cual intervienen la fosfocreatina y del trifosfato de adenosina.

INTERVENCION DE OTRAS GLANDULAS ENDOCRINAS.—El páncreas es naturalmente la glándula de secreción interna de mayor importancia en la producción del estado diabético; pero es innegable la frecuente intervención de otras glándulas endocrinas, lo que, por lo demás, es una regla general de todas las endocrinopatías.

a) **Hipófisis.**—Hace ya tiempo que CUSHING comprobó que una gran cantidad de enfermos con tumores de la hipófisis presentaban glucosuria y que en un apreciable porcentaje correspondía a un verdadero estado diabético. Además, y esto es de gran importancia, la ablación quirúrgica de la hipófisis, al mismo tiempo que mejora la acromegalia y otros síntomas de origen hipofisiario, mejora también la diabetes. Pero las más importantes adquisiciones son las de la escuela argentina de HOUSSAY y colaboradores. Si se compara la diabetes experimental provocada por simple pancreatetectomía, con la de otros animales en que a la pancreatetectomía se agrega la hipofisectomía, el resultado es que la diabetes en estos últimos es marcadamente más benigna; la hiperglicemia, la glucosuria y la acetonuria son mucho más bajas en los animales doblemente operados; la excreción de nitrógeno es menos marcada; los ataques de hipoglicemia por simple ayuno no son raros; estos animales son hipersensibles a la insulina; la acidosis y el coma no se producen y, en cambio, son de regla en el caso en que la hipófisis queda intacta. Por otro lado, la inyección de extractos activos del lóbulo anterior de la hipófisis agrava la diabetes en estos animales. Es, en último término, la intervención de la hormona diabética u hormona conraínsulina, la responsable de estos hechos.

b) **Cuerpo tiroides.**—También ya en el párrafo de las generalidades (pág. 474) nos hemos referido a este punto. La influencia del cuerpo tiroideo en el metabolismo de los hidratos de carbono y en la determinación de la diabetes es indudable. La hiperactividad tiroidea tiene, en síntesis, un efecto provocador de la aparición de los síntomas diabéticos.

c) **Glándulas suprarrenales.**—Las glándulas suprarrenales intervienen por su actividad medular y cortical.

La adrenalina estimula la glicogenólisis; posee una acción antagónica a la insulina, pero no altera sino este aspecto del metabolismo de los hidratos de carbono y no posee efectos sobre el desdoblamiento de la molécula de proteínas ni es capaz de producir acetonuria; a diferencia de lo que sucede con la hipófisis, la supresión de la porción medular de la suprarrenal no impide el desarrollo de una diabetes grave y típica en el animal pancreatetectomizado.

La intervención de la hormona cortical es bien conocida a través de las alteraciones metabólicas que se presentan en la enfermedad de ADDISON, en la cual la hipoglicemia constituye uno de los elementos del diagnóstico. Los tumores de la corteza suprarrenal y las manifestaciones de hi-

peradrenia cortical se caracterizan, por el contrario, por una hiperglicemia. Sin embargo, el empleo de la desoxicorticosterona en la enfermedad de ADISON y en individuos normales no modifica de un modo apreciable el metabolismo de los carbohidratos.

En resumen, la conjunción de los diversos factores anotados lleva a la producción de la diabetes por una alteración general del metabolismo de los hidratos de carbono, de las grasas y de las albúminas y secundaria-mente del agua y de los electrolitos. La disminuída aptitud del organismo para metabolizar los carbohidratos, la insuficiencia de los depósitos de glicógeno en el hígado y en el músculo, elevan la glicemia, la que, sobrepasando el umbral renal de eliminación de esta sustancia, da lugar a la glucosuria. Podría pensarse, con un argumento simplista, que la reducción del aporte de los hidratos de carbono pudiera moderar la hiperglicemia y la glucosuria; pero resulta que una restricción importante de esta índole tiene ya un efecto pernicioso sobre el metabolismo de los hidratos de carbono en el individuo normal, efecto que puede ser de consecuencias realmente graves en el diabético: la supresión de hidratos de carbono en el sujeto sano disminuye la aptitud de combustión de los carbohidratos y, al revés, su administración mejora las curvas de hiperglicemia provocada. Es que los carbohidratos, al mismo tiempo que dependen en su combustión de la presencia de insulina, constituyen un estimulante del páncreas para producir una mayor cantidad de hormona. En el diabético, una gran restricción de los hidratos de carbono, aparte del efecto ya señalado para el sujeto sano, tiene el agravante de conducir a la acidosis. La combustión insuficiente de los carbohidratos entraña, como ya lo dijimos, la incompleta combustión de las grasas y la aparición en la sangre y en la orina de los cuerpos cetónicos, con la reducción consiguiente de la reserva alcalina.

La disminución de la cuota de grasas mejora, en el sujeto normal y en el diabético, el índice cetógeno-antiketógeno. Además es importante recordar que la diabetes se ve precedida generalmente por una obesidad, que el animal gordo pancreatetectomizado hace una diabetes más grave que el animal flaco y que en el hombre los excesos de grasa, que como lo dijimos ya, propenden al estallido de la enfermedad, son los responsables también de la muerte del diabético cuando no sucumbe por arterioesclerosis. El exceso de grasa tiende a la acumulación de lípidos en la sangre y esto, a la producción de arterioesclerosis. Más de la mitad de los diabéticos muere de arterioesclerosis.

En cuanto a las proteínas, su requerimiento normal en el individuo sano y adulto corresponde aproximadamente a 1 g. por k. de peso y por día. Su papel, en esencia, es el de la formación, previo desdoblamiento en ácidos, de otras moléculas proteicas necesarias al organismo en la construcción del protoplasma de las nuevas células de reemplazo y de las diversas secreciones. Como elementos de valor energético, las proteínas son inapropiadas; pero en el diabético, por desdoblamiento en glucosa (100 g. de albúminas pueden suministrar 56 g. de glucosa), constituyen un factor de enorme importancia que explica la desnutrición azoada del diabético grave y que tiene por consiguiente, una trascendencia en la dietética.

SINTOMATOLOGIA.—Los síntomas fundamentales de la diabetes son: polidipsia o excesivo consumo de agua, poliuria o excesivo volumen urinario, polifagia o excesivo consumo de alimentos y pérdida de peso y de energías.

La sed es la expresión de la poliuria; el paciente bebe agua con frecuencia y en cantidades apreciables. La causa de la sed está en primer lugar, en la hiperglicemia; el aumento de la presión osmótica de la sangre que determina, drena agua desde los tejidos. En un esfuerzo para disminuir

esta deshidratación tisular, el enfermo bebe líquidos en cantidades exageradas; sin embargo, se pierden rápidamente por la orina y se establece así un círculo vicioso que la polidipsia no logra interrumpir.

La poliuria es la natural consecuencia de la polidipsia. La orina secretada contiene azúcar y, en consecuencia, su peso específico es elevado, aunque la cantidad de agua consumida sea suficiente para diluir ampliamente la orina.

La polifagia representa el esfuerzo del organismo para compensar las pérdidas de valores energéticos por la orina y la perturbación metabólica. Esta última, disminuyendo la capacidad de utilización de los carbohidratos y alterando la producción de glucosa a nivel del hígado, perturba, en último término, una de las principales fuentes de abastecimiento energético. Al acumularse la glucosa en la sangre y ser excretada por la orina, se produce además una desperdición de este producto. Reemplaza el organismo así esta deficiencia del valor energético por un aumento del consumo de proteínas y de grasas. La consecuencia es que el diabético, en los casos graves, pierde peso, cae en estado de consunción, aun a despecho del consumo de grandes cantidades de alimentos.

DIAGNOSTICO.—El diagnóstico, en último término, debe hacerse con la ayuda de la determinación de la glicemia y de la glucosuria. Normalmente la glucosa no aparece en la orina, y en la sangre en ayunas su tasa oscila entre 0,90 y 1,20 g. por litro de sangre. En la diabetes, la cantidad de azúcar en la sangre está aumentada y en casos graves (coma diabético) se han registrado glicemias de 15 y 16 g. por litro de sangre; en diabetes de grado mediano, se registran valores corrientes de 2,5 a 4,5 g. En una persona normal la glicemia sufre variaciones durante el nictémero, que coinciden con las comidas; después de cada comida, al cabo de 1, 2 o 3 horas, según la calidad y cantidad de los alimentos ingeridos, se eleva a valores de 1,60 a 1,80 g. por litro de sangre. Estas hiperglicemias alimenticias en el individuo normal no alcanzan a provocar glucosuria porque el umbral renal para la glucosa es de 1,80 a 2 g. Sin embargo, si en los individuos normales se hicieran investigaciones sistemáticas, es muy probable que en un buen número se lograría identificar pequeñas glucosurias postprandiales.

Aparte de estas comprobaciones ocasionales de glucosa en la orina en un individuo normal, hay otras circunstancias en que se hace necesario el diagnóstico diferencial con la glucosuria de la verdadera diabetes. Estas son la glucosuria renal y la pentosuria.

En la glucosuria renal hay azúcar en la orina; se trata, como en la diabetes mellitus, de glucosa, por lo que el solo examen de orina no es capaz de distinguir una glucosuria renal de una glucosuria propiamente diabética, si bien es cierto que en general las concentraciones de glucosa en la orina de la glucosuria renal son bajas. El trastorno radica en un descenso del umbral renal de excreción de glucosa, lo que permite su eliminación con glicemias relativamente bajas. La glucosuria renal se caracteriza por la ausencia de hiperglicemia, porque faltan los demás síntomas de la diabetes (ya que no hay hiperglicemia) y porque la cantidad de hidratos de carbono consumida: aparece en la orina lo mismo con cantidades pequeñas que grandes de hidratos de carbono ingeridos; en cambio, en la diabetes sacarina, la cantidad de glucosa eliminada depende directamente de la cantidad de hidratos de carbono ingerida y en general de la calidad de la dieta.

La pentosuria es otra condición en que en la orina existen sustancias reductoras, pero en este caso no se trata ya de glucosa sino de pentosa. La pentosa, como la glucosa, es un monosacárido, pero de una estructura qui-

mica diferente; no es utilizada por el organismo y se excreta por la orina como una sustancia extraña. Este azúcar, ya que no se trata de glucosa, carece de valor en la economía y es expelido como un cuerpo inerte o un desecho. Tanto la glucosuria renal como la pentosuria, que pueden en un momento dado provocar una confusión con la verdadera diabetes, son afecciones raras.

Todavía dos palabras sobre **diabetes insípida**. A este respecto sólo hay una confusión de términos, porque no se trata aquí de un trastorno del metabolismo de los azúcares. La diabetes insípida se caracteriza por una sed muy marcada, que obliga a beber considerables cantidades de agua, a veces 8 a 10 l. por día, esto es, 3 o 4 veces la ración normal. Como consecuencia de esta ingestión exagerada se eliminan grandes cantidades de orina de muy bajo peso específico, casi agua pura. El origen del trastorno se encuentra en una disfunción de la hipófisis (pág. 493).

El estado hiperglicémico es característico de la diabetes. Todas las cifras encontradas por encima de las normales tienen valor diagnóstico en este sentido, sin otra salvedad que las hiperglicemias de algunos estados arterioescleróticos con compromiso del riñón y que, en consecuencia, no se acompañan de glucosuria. La verdad es que también en el diabético existe una tendencia a la elevación del umbral renal; por lo menos tal circunstancia se observa en la conjunción de diabetes con arterioesclerosis, hipertensión y nefritis crónica.

La dificultad estriba solamente en la apreciación de los valores límites; hasta 1,30 g. de glucosa por litro de sangre puede tolerarse como cifra normal. Glicemias que sobrepasan ligeramente esta cifra tienen ya un valor diagnóstico, pero deben ser controladas en varias ocasiones. No es posible sentar el diagnóstico de diabetes e instaurar el tratamiento sin más base que una glicemia que arroje cifras de 1,32-1,35 g. o/oo; hay que hacer nuevas determinaciones y si los resultados se mantienen, proceder a las pruebas de hiperglicemia provocada. En la práctica, lo más cómodo es utilizar el período postprandial; en realidad, cada comida es una prueba de hiperglicemia provocada y ya sabemos que en el sujeto normal los valores de esta hiperglicemia postprandial se elevan hasta 1,80. Determinada la glicemia 2 horas después de la comida, en un individuo diabético cuya glicemia en ayunas era aproximadamente normal, se comprobará una hiperglicemia por encima de 1,80 g.

En la Clínica, para los casos dudosos, se procede habitualmente a establecer el triángulo de hiperglicemia provocada, o la prueba de la tolerancia a la glucosa como también se llama. La prueba se realiza en ayunas y mide la capacidad del paciente para metabolizar una cantidad conocida de glucosa. Se toma la primera muestra de sangre para conocer el estado de la glicemia en ayunas y a continuación se da glucosa al paciente, a razón de 1 g. por k. de peso. Habitualmente se administran 50 g. de glucosa en 250 a 500 cc. de agua. A continuación se toman muestras de sangre cada media hora, dentro de las primeras 2 horas, para determinar la glicemia, y la última determinación se hace a las 3 horas. En el sujeto normal se comprueba una elevación que comienza inmediatamente después de la ingestión de la glucosa y que al cabo de una hora alcanza su valor máximo, sin sobrepasar la cifra de 1,80 g. por litro. Se inicia en seguida un descenso y al cabo de dos horas se encuentra la glicemia en el nivel inicial. En el diabético, la elevación de la glicemia se hace con igual o mayor rapidez que en el sujeto sano, pero excede tanto los valores de las ordenadas como de las abscisas, esto es, que la elevación máxima de la glicemia sobrepasa la cifra de 1,80 g. y que el tiempo que demora en volver a los valores iniciales es superior a 2 horas. El verdadero valor de la prueba reside en que puede

póner en evidencia un estado diabético mínimo y permite el tratamiento precoz de estos enfermos con medidas relativamente simples.

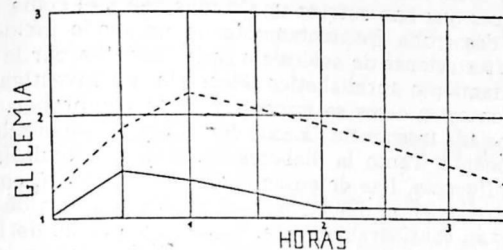


FIGURA N.º 22

Triángulos hiperglicémicos:— normal, diabético

Asimismo puede comprobarse una alteración de los lipoides sanguíneos, esto es, del colesterol. En la diabetes grave abandonada, es seguro encontrar valores de colesterol sanguíneo superiores a lo normal, es decir, por encima de 2 g. por litro. Coincidiendo con ciertas complicaciones de orden diabético, como son la xantocromia y la xantomatosis diabetorum, hemos tenido ocasión de registrar hipercolesterolemias tan altas como de 8 g. por litro de sangre. La importancia de estos hechos reside en su encadenamiento con la arterioesclerosis. Como muy bien lo señala JOSLIN, "el diabético comienza por un exceso de grasas y muere también por un exceso de grasas, en otros tiempos de acidosis, pero ahora de arterioesclerosis". La arterioesclerosis en realidad es la causa de muerte de más de la mitad de los diabéticos.

COMPLICACIONES.—Para completar esta breve información recordaremos las complicaciones más frecuentes de la diabetes, como son: la foliculitis y el ántrax, el eczema, la pérdida de la visión, la gangrena y el coma.

Foliculitis.—Es muchas veces la más precoz de las manifestaciones de la enfermedad y generalmente se la atribuye a una disminución de la resistencia de la piel a las infecciones por estafilococos. Que esta susceptibilidad de la piel a las infecciones sea debida a la hiperglicemia, como muchos lo creen, o a una resultante general de la diabetes, como lo suponen otros, es un punto debatido. Lo que es indudable es que cuando el diabético es controlado por la dieta y por el tratamiento adecuado, la resistencia a estas infecciones mejora paralelamente a la mejoría del estado diabético.

Eczema y dermatitis.—Pueden ser síntomas ligados también al estado diabético. Se localizan especialmente en las extremidades inferiores y cuando no existe para explicárselo una causa bien clara, es de regla proceder a la investigación de la diabetes. Cuando las dos afecciones coinciden, el tratamiento de la diabetes lleva aparejada la mejoría de la afección cutánea. Un tipo especial es el prurito vulvar, atribuido a la irritación de las superficies mucosas por la orina cargada de glucosa. Tal complicación también mejora con el tratamiento de la afección causal.

Enfermedades infecciosas.—Tuberculosis.—En realidad cualquiera infección puede complicar la diabetes. Entonces ambas enfermedades se influyen mutuamente: la diabetes agrava la infección y la infección agrava la diabetes, modificando los requerimientos de insulina y su actividad. Pero en todo caso debe reconocerse como una complicación frecuente

y de alta importancia a la tuberculosis pulmonar. El diabético que no lleva tratamiento, o lo hace en mala forma, es el individuo más apto para contraerla y, sobre todo, cabe hacer notar la frecuencia de su incidencia en aquellos diabéticos que han sufrido una o más veces el coma diabético. La enfermedad se desarrolla frecuentemente de un modo incidioso, después de algunas manifestaciones de acidosis o se la sospecha por la falta de respuesta a un tratamiento antidiabético adecuado. La investigación radiológica pulmonar en estos casos se impone y logra comprobar, desgraciadamente con demasiada frecuencia, la existencia de una tuberculosis que evoluciona sórdidamente. Tanto la diabetes como la tuberculosis se agravan por recíproca influencia. Las defensas contra la infección, como ya lo dijimos, están alteradas en el diabético y los requerimientos de insulina por otro lado se elevan considerablemente. Una misma dosis de insulina para un igual estado diabético tiene una acción mucho menor en el caso de coexistir con una tuberculosis pulmonar.

Catarata y pérdida de la visión.—La fibrosis del cristalino puede considerarse como de desarrollo normal en la edad avanzada. La mayoría de los individuos muere antes que haya progresado lo suficiente para impedir de un modo serio la visión. En la diabetes abandonada, en cambio, la catarata se desarrolla precozmente. Es naturalmente una manifestación de envejecimiento precoz y equivale al proceso arterioesclerótico de otros órganos que acompaña a la diabetes sin tratamiento.

Arterioesclerosis.—Puede presentarse en forma preponderante en algunos órganos o ser generalizada, evidenciándose en todos de un modo más o menos uniforme. El endurecimiento arterial puede tener lugar en el cerebro, en los riñones, en las arterias periféricas, en el corazón, dando lugar a manifestaciones de nefroesclerosis, de angina de pecho y trombosis coronaria, de claudicación intermitente y gangrena de las extremidades. La mayor importancia de este aspecto estriba en la posibilidad de prevenir tales alteraciones con un correcto tratamiento del trastorno metabólico. El diabético abandonado envejece precozmente desde el punto de vista de sus arterias y no hay duda alguna que el tratamiento correcto posterga la aparición de la arterioesclerosis, lo que puede ponerse en evidencia por el estudio comparativo de la sobrevivencia de estos enfermos dentro y fuera del tratamiento y de los accidentes arterioescleróticos en individuos no diabéticos. Una vez establecida la lesión, tiene diferente importancia según la localización; señalamos ante todo las localizaciones cardíacas y coronarias por los peligros que en tales casos entraña un brusco descenso del nivel de glicemias a valores normales o subnormales. La brusca disminución de la glicemia en corazones acostumbrados por años a trabajar con fuertes hiperglicemias, puede ser desastrosa. El diabético con angina de pecho debe ser tratado por este motivo con gran cautela.

Coma diabético (ver más adelante).

PRONOSTICO.—El pronóstico de la enfermedad se ha modificado fundamentalmente con los progresos de la Terapéutica. Hasta el año 1914, con las ideas imperantes en aquella época sobre el tratamiento de estos enfermos, el promedio de vida para grandes grupos era de 44,5 años y la duración media de la diabetes, desde el momento en que hacía su aparición, era solamente de 4,9 años.

En el momento actual, es decir, en la era insulínica y con las modificaciones dietéticas que luego veremos, el promedio de vida para el diabético es de 62,8 años en Estados Unidos. La duración media de la enfermedad se ha elevado a 11 años. Las expectativas de vida para el diabético, comparadas con la población general, en Estados Unidos, según JOSLIN, son las siguientes:

Edad	No diabéticos	Diabéticos
10	57	32
20	47	26
30	39	23
40	31	19
50	23	13
60	15	9
65	12	8

JOSLIN 1940

ANATOMIA PATOLOGICA.—Las primeras relaciones entre las grandes lesiones del páncreas y la diabetes fueron observadas ya por CAWLEY (1788). Cien años hubieron de transcurrir hasta que VON MERING y MIN-KOWSKY obtuvieran la diabetes experimental por ablación del páncreas. Es, pues, esta glándula y, en particular su porción endocrina de los islotes de LANGERHANS, la barrera contra la diabetes. Pero bastan pequeños restos de la glándula, conteniendo algunos islotes de LANGERHANS, para prevenir el estallido de la enfermedad. Esta noción es la que permite explicar los hechos aparentemente contradictorios observados en Anatomía Patológica: necrosis extensas, tumores malignos e inflamaciones del páncreas que en vida no se acompañaban de diabetes. De las células de los islotes, unas, las llamadas alfa-células, las menos numerosas, no tienen función hasta ahora conocida. Son las beta-células las que están relacionadas con la producción de insulina y que corresponden a la mayor parte de la formación. Si por una destrucción extensa del páncreas no se produce la diabetes, es porque ha quedado intacto un número todavía suficiente de beta-células de los islotes de LANGERHANS. El hecho es perfectamente conocido de los experimentadores, quienes saben que si no se hace la ablación completa no se obtiene la diabetes experimental. Revisando los hallazgos necróticos en los casos de diabetes, viene a resultar que en un porcentaje apreciable se comprueba la fibrosis de los islotes de LANGERHANS, la degeneración hidrópica del epitelio insular y en los niños, sobre todo, una infiltración linfocitaria. Pero al mismo tiempo hay que hacer notar que en un porcentaje bastante alto no se encuentra ninguna alteración definida de la glándula; esto sucede especialmente en el niño y ha permitido a WARREN suponer para estos casos la existencia de una alteración congénita de la función endocrina del páncreas.

Tratamiento de la diabetes

“A riesgo de ser vulgares, dice HIMSWORTH, definimos la aspiración del tratamiento de un diabético como la obtención de una normal sensación de salud física y bienestar mental”.

No existiendo una definición química de lo normal, deberá perseguirse, en primer término, la supresión de las llamadas características diabéticas de cada caso: atenuación o supresión de la glucosuria, normalización aproximada de la glicemia, supresión de la acidosis; pero en la Clínica es todavía más útil el control del enfermo a base de comparaciones con standard clínicos y no químicos. Estos se refieren a:

- A.—Aporte y utilización de un valor energético suficiente para permitir a estos enfermos una actividad física e intelectual compatible con las exigencias de la vida.
- B.—Mantenimiento del peso corporal en cifras que aproximadamente correspondan a la constitución y estatura del enfermo, dando conjuntamente la sensación de bienestar propia al estado de salud.

Estas aspiraciones serán alcanzadas a veces sin mayor esfuerzo, con la sola ayuda de una prescripción dietética. Son los casos de diabetes benigna, ligera, frecuentes en la segunda mitad de la vida. Pero desde el momento en que tal desideratum no es alcanzado por este medio, el uso de la insulina queda formalmente indicado. Esto es de regla en la diabetes en la primera mitad de la vida que constituye con seguridad la mayoría de todos los casos considerados en conjunto.

Siendo entonces lo más probable el tener que incorporar el uso de la insulina en el tratamiento del diabético, citaremos un tercer factor que considerar entre los objetivos:

C.—Obtención de los factores A y B en ausencia de toda molestia de hiperdosaje insulínico.

Veamos ahora qué caminos se han seguido desde 1922, es decir, desde el comienzo de la era insulínica hasta la fecha, para alcanzar estos resultados.

Fué la insulina el complemento terapéutico indispensable de todos aquellos diabéticos llamados graves o con desnutrición, que hasta esa época estaban condenados a terminar más o menos rápidamente en coma diabético; pero subrayamos el término de complemento, por cuanto estos enfermos, en lo esencial, seguían sometidos a una dieta de restricción global a cuya composición cualitativa se aplicaban las mismas directivas de la era preinsulínica: gran limitación del aporte hidrocarbonado y su reemplazo parcial por grasas (dietas del tipo de las de ALLEN, PETREN, NEWBOURG y MARSH). En estas condiciones, la insulina facilitaba la supresión de las características diabéticas pero no se alcanzaban los verdaderos objetivos del tratamiento.

Actualmente, todo diabético sin complicaciones tiene el derecho de sentirse bien y si esto no se consigue es porque el tratamiento está mal conducido; el médico asume esta responsabilidad ante su enfermo.

DIETA.—Aun hoy día, con la ayuda de la insulina, la base del tratamiento del diabético es la regulación de la dieta. Antes del descubrimiento de la insulina, la dieta constituía el único tratamiento. Es fácil comprender así que, siendo el diabético un individuo con una capacidad disminuida para metabolizar los carbohidratos, la dieta se caracterizara en aquella época por una restricción en estos elementos y que las calorías necesarias le fueran proporcionadas casi totalmente por proteínas y grasas. Tales dietas no solamente eran desagradables al paladar y se alejaban considerablemente de la dieta normal, sino que además eran peligrosas por su alto valor quetógeno. Pero era lo mejor que en aquel tiempo podía hacerse y muchos diabéticos, debido a que su enfermedad era leve, siguieron admirablemente bien con regímenes semejantes. Muy pronto se elevaron algunas voces que recomendaban una mayor liberalidad en la dieta y esto se hizo especialmente manifiesto cuando ya transcurrieron algunos años en el manejo de la insulina. Una mayor liberalidad de la dieta en combinación con la insulina, debía tener como primera e inmediata ventaja una disminución de los accidentes hipoglicémicos, tan frecuentes en los albores de la era insulínica. Fué nuestro compatriota LOBO ONELL, en unión con CHABANIER, uno de los primeros que hizo oír su autorizada opinión en este sentido, en una época en que todavía las escuelas alemanas y canadienses permanecían fieles a los regímenes restrictivos. Había comprobado el autor que en diabéticos graves, la administración de dietas más ricas en hidratos de carbono, combinadas con dosis suficientes de insulina, facilitaban la recuperación del peso y la mejoría general del paciente. Esta tendencia al enriquecimiento hidrocarbonado de la dieta y su aproximación, en consecuencia, al régimen alimen-

ticio normal, fué recibiendo en los años que siguieron, nuevos y valiosos testimonios a su favor, y así tenemos, por no citar sino a los más importantes, a PORGES y ADLERSBERG, que en 1926, simultáneamente con SWEENEY, comunicaron que tanto en el individuo normal como en el diabético, el enriquecimiento de las dietas en hidratos de carbono traía aparejado un aumento de la tolerancia por los azúcares y que, por el contrario, el empobrecimiento hidrocarbonado rebajaba esta tolerancia. Estas ideas se cristalizaron algún tiempo después en el conocido régimen rico en azúcar y pobre en grasas de PORGES y ADLERSBERG, que los autores aconsejaron para la cura de ataque de la diabetes (1933). HIMSWORTH, en 1935, demostró que el efecto favorable de estas dietas consistía no sólo en un aumento de la tolerancia a los carbohidratos, sino que además, y esto es de suma importancia, en un aumento de la sensibilidad a la insulina.

El estudio de las curvas de tolerancia y sensibilidad a la insulina trazadas por el autor demostró que la mayor elevación para ambas (las dos curvas son solidarias) se encuentra en el enriquecimiento de la dieta con 50 a 200 g. de hidratos de carbono por día; por encima de 200 y hasta 350 g., esta elevación es mucho más débil. Esto quiere decir que el máximo de tolerancia hidrocarbonada por un lado y que la mayor eficacia de la insulina con el máximo de disponibilidad de carbohidratos en la dieta por cada unidad de insulina por otro, se obtiene cuando la dieta proporciona 200 g. de hidratos de carbono.

Regímenes de este tipo han alcanzado en la práctica el consenso unánime de los diabéticos, porque, como se ve, no necesitan más insulina (muchas veces menos) que dietas más restringidas, son más agradables al paladar y, en consecuencia, es más fácil que el enfermo persevere en ellas, propenden menos a la arterioesclerosis, etc., etc. Así se explica que en Gran Bretaña se haya, en cierto modo, estandarizado el régimen del diabético, dando 2-2½ g. de hidratos de carbono, 1 g. de albúminas y 1 g. de grasas por k. de peso, es decir, aproximadamente 200 g. de hidratos de carbono, por 2.000 calorías (HIMSWORTH, 1937), y que en Norteamérica, JOSLIN administre a sus enfermos una dieta de 150 g. de hidratos de carbono.

Hay quienes han ido más lejos en este camino, llegando a preconizar la dieta libre para el diabético. La dieta libre de STOLTE y ENKLENTZ es en realidad una dieta rica en carbohidratos, pero sin las calificaciones científicas y necesarias introducidas por los autores antes mencionados. Como muy bien JOSLIN lo señala, ni los propulsores de la dieta libre, ni otros que son sus partidarios, han comunicado sus resultados con suficiente documentación en lo que se refiere a número de enfermos tratados y, sobre todo, por un tiempo suficiente, para ser aceptadas plenamente.

Si la Clínica ha dado su aprobación a estos regímenes ricos en hidratos de carbono, quedan, sin embargo, algunos puntos en discusión, cuya resolución tendrá seguramente una repercusión práctica, que por tales motivos haremos presente. Así, mientras que HIMSWORTH sostiene que la mejor tolerancia de los hidratos de carbono y el incremento de la actividad de la insulina inyectada, dependen sólo del aumento absoluto de los carbohidratos y son independientes del valor calórico total de la dieta, de su relación quetógeno-antiquetógeno y de su contenido en grasas, WEGIERKO, en cambio, asigna al fenómeno el valor de una experiencia calórica y no específicamente hidrocarbonada, habiendo demostrado que el aumento de calorías, en forma de albúminas y grasas, disminuye la tolerancia a los hidratos de carbono en el diabético. El incremento del aporte calórico en el diabético ejerce una acción desfavorable, provocando la eliminación del exceso de calorías bajo la forma de glucosa o de cuerpos

quetónicos. Por cada g. de glucosa excretada por la orina, pierde el enfermo 4 calorías; por cada g. de ácido beta-oxibutírico, 5 calorías. Para probar la relatividad del factor tolerancia hidrocarbonada nos da el autor el ejemplo siguiente: un diabético con una ración de 1.627 calorías, proporcionadas por 100 g. de hidratos de carbono, 70 g. de albúminas y 100 g. de grasas, está aglucosúrico. Un pequeño aumento de los azúcares, manteniendo constantes los demás factores, provoca la aparición de glucosuria. De acuerdo con los test, esto representa una tolerancia de 100 g. de hidratos de carbono. Si se mantiene ahora el valor total de la dieta en 1.627 calorías y se hacen reemplazos equicalóricos de albúminas y de grasas por hidratos de carbono, la glucosuria no aparece; por lo tanto, la tolerancia a los azúcares habría aumentado. En cambio, si elevamos el aporte calórico en albúminas o en grasas, comienza la eliminación de glucosa por la orina y la supuesta tolerancia hidrocarbonada desmejora.

Así tenemos:

Hidratos de carbono	100 x 4,1 =	410 calorías
Albúminas	70 x 4,1 =	287 "
Grasas	100 x 9,3 =	930 "
		1.627 "

Glucosuria: O. Tolerancia hidrocarbonada: 100 g. Tolerancia calórica: 1627 calorías.
El mismo enfermo con:

Hidratos de carbono	200 x 4,1 =	820 calorías
Albúminas	70 x 4,1 =	287 "
Grasas	57 x 9,3 =	520 "
		1.627 "

Glucosuria: O. Tolerancia hidrocarbonada: 200 g. Tolerancia calórica: 1627 calorías.
Y todavía el mismo enfermo:

Hidratos de carbono	100 x 4,1 =	410 calorías
Albúminas	120 x 4,1 =	492 "
Grasas	100 x 9,3 =	930 "
		1.832 "

Glucosuria: hay. Tolerancia hidrocarbonada: menor de 100 g. Tolerancia calórica: menor de 1.832 calorías.

Naturalmente que el reemplazo equicalórico de grasas y albúminas por hidratos de carbono no puede hacerse indefinidamente, porque entonces intervienen otros factores de consideración, que vician los resultados. Si damos, por ejemplo, 390 g. de azúcar y suprimimos las grasas y las albúminas, aun cuando esta ración no sobrepasa la tolerancia calórica, aparece glucosuria. Como se ve por el ejemplo del autor mencionado, no se trata de un real y auténtico aumento de la tolerancia a los hidratos de carbono por este régimen, sino más bien de una tolerancia calórica, cuya limitación constituye la base de la dietética.

La primera conclusión que sacar será la de que el diabético debe ser sometido a una dieta cuya valor calórico sea inferior a la normal y que su enriquecimiento posterior se haga paulatinamente y sólo hasta la medida en que se alcancen los objetivos fundamentales enunciados al comenzar este capítulo. Una comparación de la composición de la dieta normal en carbohidratos, proteínas y grasas con las antiguas y modernas dietas del diabético, se hace en el cuadro siguiente:

	Hidratos de C	Proteínas	Grasas	Calorías
Dieta normal	400	100	100	2.900
Antigua dieta diabética	50	100	150	1.950
Moderna dieta diabética	200	80	50	1.570

Puede observarse que tanto las antiguas como las modernas dietas tienen un valor calórico más bajo que la dieta normal. Con ello queremos destacar la importancia de la subnutrición en el tratamiento del diabético, con o sin insulina. Todo diabético adulto, con o sin insulina, está mejor en una dieta que sea justamente suficiente o ligeramente inferior para el peso normal, de acuerdo con la edad, estatura y sexo. En el caso de la diabetes infantil, las cosas son diferentes y es seguro que la mantención del peso de estos enfermos por encima del standard es preferible.

VALOR CALORICO DE LA DIETA.—El requerimiento calórico del individuo normal con un peso medio de 70 k. y en trabajo moderado, es de 2.800 calorías, o sea, 40 calorías por k. de peso corporal. El individuo en trabajo sedentario se abastece con 30 calorías por k. de peso.

El valor calórico de la dieta del diabético debe contener el mínimo de calorías que el individuo normal necesita en condiciones semejantes. Para comenzar, es preferible colocar al enfermo de inmediato en una dieta de desnutrición que oscile entre 20 y 25 calorías por k. de peso, según la gravedad del caso y con las restricciones consiguientes de la actividad física y mental del enfermo. Conjuntamente se harán las demás prescripciones que sean de rigor, como la administración de insulina. Alcanzados los objetivos de la primera etapa del tratamiento, la dieta será aumentada progresivamente, hasta llegar al régimen de mantenimiento con valores de 30, 32 y aun 33 calorías por k. de peso, sustentando en este sentido y con todo rigor el principio antes enunciado, de que el valor calórico definitivo debe ser justamente el necesario o ligeramente inferior al que se requiere para mantener al enfermo en las condiciones de peso y de actividad normales. No deben existir temores por la implantación temporal de regímenes de desnutrición tan temperados como los que hoy día empleamos. Basta recordar la experiencia de aquellos que trabajaron en la era preinsulínica y de los excelentes resultados que conseguían con los procedimientos de desnutrición. GUELPA, ya en 1910, comunicaba los éxitos que obtenía en el tratamiento de los diabéticos procediendo a implantar días de ayuno, en combinación con purgantes. No se trata hoy día de los rigores de tales dietas; sólo se pretende alcanzar lo más rápidamente posible una moderada desnutrición para atenuar las características diabéticas y colocar al enfermo en las mejores condiciones, con el objeto de lograr en las etapas siguientes del tratamiento los demás objetivos ya tantas veces enunciados.

COMPOSICION DE LA DIETA. Carbohidratos.—La cantidad de carbohidratos en la dieta del diabético varía según los autores, pero es indiscutible que en el momento actual las fluctuaciones no pueden ser otras que las que se encuentran entre cifras de 120 y 200 g. por 24 horas. Excepcionalmente damos cantidades mayores, hasta de 250 g. de hidratos de carbono. El por qué de estas raciones se encuentra en las nociones que ya anotamos, con respecto a las modificaciones de la tolerancia a los carbohidratos y a las modificaciones de la sensibilidad de la insulina, conjuntamente con la favorable modificación del cociente quetógeno-antiquetógeno en las dietas que comportan tales cantidades de carbohidratos. La

ración calculada por el peso corporal del enfermo corresponde a 2-2,5 g. de hidratos de carbono por k de peso. La calidad misma del alimento carece de importancia práctica.

Contenido aproximado en hidratos de carbono de los principales alimentos.

Verduras al 5%: lechuga, pepino, espinaca, espárrago, escarola, chuerut, acelga, apio, callampas, tomates, berros, coliflor, berenjena, repollo, rábano, calabaza, achicoria.
 Frutas al 10%: Grape fruit, fresas, limón, mandarina, naranja, frambuesa, grosella, piña, frutilla, sandía, melón.
 Verduras al 10%: Repollo de Bruselas, nabo, cebolla, zanahoria, salsifí, porotos verdes.
 15%: Alcachofas, topinambur, arvejas verdes, manzana, damascos, cerezas, peras y duraznos.
 20%: Papas, arroz cocido, higos, ciruelas, plátanos, uvas.
 30%: Nuez de coco, castañas frescas, camote, cocoa, chocolate.
 50 a 60%: Pan blanco, pan integral pan de gluten, lentejas, arvejas secas, porotos secos.
 60 a 80%: harina flor, harina de avena, macarroni, tallarines, arroz, corn-flakes, harina de maíz, tapioca, dátiles, castañas secas.
 Por último, azúcar de caña y miel, son prácticamente hidratos de carbono puros.

Proteínas.—La cantidad de proteínas de la dieta normal se encuentra algo por debajo de 100 g. y puede ser reducida de un modo importante sin llegar a provocar fenómenos de carencia; un mínimo de 2/3 de g por k de peso se encuentra dentro del margen de seguridad. La cantidad de proteínas para el diabético varía de acuerdo con la edad, en primer lugar, y con las demás condiciones agregadas, que pueden ser la coincidencia de enfermedades infecciosas, estados de convalecencia, cicatrización de heridas, etc. Lo que importa saber a este respecto, es que el excedente de proteínas en la dieta, por encima del justo requerimiento, entraña el peligro de su conversión en hidratos de carbono (por cada 100 g de proteínas puede obtener el diabético 56 g de glucosa) y que las proteínas estimulan el metabolismo más que cualquier otra clase de alimento y favorecen, por lo menos experimentalmente, la acidosis. La desviación de la proteína hacia un papel energético es un fenómeno desfavorable, que debe y puede evitarse administrando la cantidad estrictamente necesaria. Esta es del orden ya señalado, 2/3-3/4 g por k de peso para el adulto en condiciones corrientes. Debe elevarse en el niño a 3 g por k para atender al desarrollo e igualmente en el diabético con complicaciones, especialmente de carácter infecioso.

Contenido aproximado en albúminas de los principales alimentos.

30%: queso de Gruyère, queso de Holanda, nuez moscada, carnes secas, saladas y ahumadas (charqui), pavo asado, queso colorado, queso Cheddar.
 20%: carnes magras, filete de vaca, cerdo, cordero, ternera, pollo, ganso, codorniz, porotos, lentejas, garbanzos secos; almendras dulces, nueces; jamón, salchichas de Frankfurt y Bolonia; hígado, mollejas, lengua; salmón, bacalao, congrio, corvina, robalo, pejerrey, sardinas, langosta, jaivas; queso de Neufchatel, Gervais, Brie; cocoa.
 10%: Huevos; harina de avena, de maíz, harina flor; macarroni, tallarines; arroz, pan blanco; arvejas verdes; galletas; ostras.

Grasas.—La cantidad de grasa en la dieta del individuo normal es uno de los factores más variables. Depende de condiciones climáticas y raciales, oscilando entre 45 y 400 g por día. Es bien sabido que los esquimales consumen dietas de este último tipo (400 g), porque, en igual volumen de alimentos, las grasas satisfacen en más alto grado la necesidad calórica. En el diabético, la ración de grasa representa el relleno calórico de la dieta, habiendo determinado previamente la cantidad de albúminas y de carbohidratos. La ración de grasa en la dieta calculada será, por consiguiente, aquella que completa el valor calórico. Esta en promedio oscila entre 50 y 100 g. Los excesos de grasas son perjudiciales al diabético: en perros diabéticos se ha demostrado que los animales gordos son más susceptibles a la acidosis que los flacos. Una cantidad excesiva de grasa rompe el equilibrio quietógeno-antiquetógeno y conduce a la acidosis; la utili-

zación de los carbohidratos mejora o empeora cuando se disminuye o aumenta la ración de grasas, de acuerdo con las experiencias de WEGIER-KO; por último, los excesos de grasas facilitan, por elevación del colesterol sanguíneo, el estallido de la arteriosclerosis.

Contenido aproximado en grasa de los principales alimentos.

90%: aceites, mantequilla, manteca, mayonesa.
 60%: nueces, almendras secas, tocino.
 40%: carne de buey gorda, carne de cerdo; hígado, jamón fresco, carne de ganso, yema de huevo, queso de Holanda, de Gruyère, de Brie; cocoa, chocolate.
 20%: aceitunas, filete corriente, carnes flacas en general, salchichas, pato, pavo, sardinas, palta.

Alcohol.—Muchos consideran el alcohol como un magnífico alimento para complementar la dieta de los diabéticos, teniendo en cuenta que 1 g de alcohol aporta 7 calorías y que no hay conversión directa a glucosa ni a ácidos grasos. Tiene, sin embargo, inconvenientes serios y es por eso que es preferible no darlo; desde luego, hay que señalar la tendencia manifiesta a la producción de neuritis en la diabetes, y la consideración de no menor importancia, señalada por el mismo JOSLIN, que el diabético está expuesto a los accidentes hipoglucémicos y al coma; por el hecho de beber, tales accidentes pueden ser estimados como excesos alcohólicos y no ser tratados en la forma que corresponde, con peligro de su vida. Naturalmente que el diabético que estaba acostumbrado a consumir habitualmente una ración moderada de alcohol, puede y debe continuar este hábito, ya que desde el punto de vista de su metabolismo esto representa más bien una ayuda que un peligro.

Líquidos, cloruro de sodio.—No hay razón de restringir los líquidos al diabético. El balance del agua está alterado. La elevada presión osmótica de la sangre, debida a su alto tenor de glucosa, provoca la sed. La eliminación de grandes cantidades de orina obligan a su reemplazo por una abundante ingestión. Una restricción del aporte de líquidos tiende a hacer más desfavorable este balance. En realidad la desaparición de la sed y de la poliuria se consiguen de inmediato por el control del metabolismo del diabético. En el caso de acidosis y de coma, la deshidratación es considerable y allí hay una indicación formal de rehidratar al enfermo por todas las vías aprovechables.

Del mismo modo que se altera el metabolismo del agua, el metabolismo de la sal está también alterado. El NaCl es de gran utilidad al enfermo y no deberá nunca restringírsele su consumo.

Vitaminas.—A causa de la variada composición de la dieta del diabético, es extraordinariamente raro observar fenómenos de carencia vitamínica coincidente. Pero debido a la intervención que algunos factores tienen directa o indirectamente en el metabolismo general y en especial de los hidratos de carbono, se hace necesario mencionar la vitamina B1. Desde los primeros conocimientos sobre las vitaminas que datan de la época de FUNK, hace ya más de 30 años, se conocieron las relaciones entre metabolismo de hidratos de carbono y vitamina B. En efecto, si se coloca una paloma en una dieta carenciada en este factor, se provoca en ella la polineuritis. Pues bien, el experimentador puede acelerar o retardar la aparición de esta polineuritis según que la dieta sea rica o pobre en hidratos de carbono. La polineuritis precoz aparece con dietas ricas en azúcar y carentes del factor vitamínico, y se retarda extraordinariamente cuando se suprimen los azúcares de la alimentación. El fenómeno se explica porque el factor vitamínico es indispensable a la completa degradación de los azúcares, y en su ausencia, el metabolismo hidrocarbonado se detiene posiblemente en la etapa del ácido pirúvico, con lo cual se facilita el efecto degenerativo sobre las fibras nerviosas.

En la Clínica de la diabetes, las complicaciones de orden neurológico (polineuritis diabética, neuralgias y otras) son de alguna frecuencia y tanto en su prevención como en su tratamiento, la administración de cantidades apropiadas de vitamina B1 es de verdadero interés. Para los demás casos, es decir, en el diabético común y corriente, la administración de cantidades extraordinarias de vitamina B1 no ha logrado aportar una mejoría en las condiciones generales. Al menos ésta es nuestra experiencia, después de haberla empleado en forma sostenida durante años.

De las demás vitaminas, la vitamina A tiene un interés preferente debido a su papel en las defensas contra la infección.

Mencionamos por último la vitamina E por su intervención en la fertilidad, ya que también en el diabético existen alteraciones de este orden en la esfera sexual.

TIPOS DE DIETAS.—Tres tipos de dietas se emplean corrientemente en el tratamiento:

- 1.—Una dieta, que de acuerdo con SCOTT, llamaremos dieta estimada, para los casos de diabetes benigna.
- 2.—Una dieta calculada, para los casos medianos y graves, y por último
- 3.—La dieta líquida del diabético con complicaciones, enfermedades infecciosas intercurrentes, intervenciones quirúrgicas, etc.

1. Dieta estimada.—El pequeño diabético, de la segunda mitad de la vida, más o menos obeso, puede ser tratado satisfactoriamente con la dieta estimada. Una de las razones por la cual estos pacientes tienen diabetes es porque su consumo de alimentos excede más o menos ampliamente sus requerimientos calóricos y su capacidad de combustión. Su requerimiento calórico teórico se calcula a partir de tablas más o menos complicadas que se basan en la edad, en la estatura, en el sexo y en la superficie corporal. Este fué el antiguo método empleado para establecer las dietas en todo diabético; pero, por desgracia, el ser humano se niega a ajustarse aún a las más científicas teorías. Puede observarse así que el requerimiento calórico de cada paciente es algo peculiar, que no se adapta a determinados standard teóricos; como consecuencia, hoy día, para estos enfermos, no es necesario hacer un esfuerzo de cálculo. Basta emplear un método mucho más simple: el paciente es colocado en una dieta mixta con una cantidad adecuada de carbohidratos, proteínas, grasas y vitaminas. Se le pesa en seguida a intervalos regulares; si sube de peso, quiere decir que su dieta contiene todavía demasiadas calorías; si pierde peso, demasiado pocas y si su peso queda estacionario, quiere decir que estamos en el correcto abastecimiento. Así, la balanza llega a constituir el instrumento de más valor en el estudio del diabético, suplantando en importancia a las pruebas de la glucosuria, de la glicemia y otras.

Para componer esta dieta de aproximación, los alimentos no necesitan ser pesados. Todo lo que se necesita es el conocimiento del contenido en proteínas, hidratos de carbono y grasas de los alimentos más importantes. El principio que se aplica es el de dar una cantidad adecuada de proteínas, restringir moderadamente los hidratos de carbono y dar la menor cantidad de grasas posible. El valor calórico total de estas dietas debe ser aquel que, sin cálculo alguno, logre mantener al enfermo ligeramente por debajo de su peso normal.

Un ejemplo de este tipo de dieta:

Desayuno: una taza de té con leche, sin azúcar, con sacarina, una tostada de pan, una fruta (naranja o manzana).
 Almuerzo: un trozo de carne o de pescado, un guiso de vegetales o ensaladas, una fruta, dos tostadas de pan.

Los alimentos que deben evitarse en estos regímenes son la mantequilla, la crema, el aceite de olivas, el tocino, las nueces y los que sean muy ricos en carbohidratos, como el azúcar, pasteles y farináceos en general. Se puede emplear, para alinear las ensaladas, aceite mineral en sustitución del aceite de olivas o este último en pequeñas cantidades, que en ningún caso excedan de 20 cc. por cada una de las grandes comidas.

El empleo de los alimentos para diabéticos no nos parece aconsejable y en la práctica nunca los empleamos, porque, como sucede habitualmente con los preparados en el país, no se conoce con exactitud, y muchas veces ni siquiera con aproximación, su verdadera composición; además, cuando tienen buen sabor y agradan al diabético, es porque su contenido en carbohidratos es casi idéntico al de iguales alimentos para no diabéticos. El pan a que se refiere la dieta, es, por consiguiente, el pan blanco corriente.

Control de los resultados.—De acuerdo con lo ya expresado, el enfermo será pesado 1 o 2 veces por semana, observando las variaciones y confrontándolas con las tablas de peso normal. Las cantidades de alimentos deben variarse, aumentándolos o disminuyéndolos en tal forma que el peso del enfermo se aproxime al peso ideal. Un control de las eliminaciones de glucosa por la orina y una estimación de la glicemia son el complemento.

2. Dietas calculadas *—Toda diabetes más grave (mediana gravedad o grave) debe ser sometida a una dieta calculada y pesada. Esta corresponde aproximadamente a una dieta hipocalórica de 20 a 25 calorías por k de peso, con 60 g de grasas, 55 a 60 g de albúminas y 150 g de carbohidratos. Es curioso anotar que tales dietas, para la iniciación del tratamiento, han sido prácticamente estandarizadas en todos los servicios hospitalarios, y corresponden muy aproximadamente a la que nosotros empleamos. En su composición, dicha dieta corresponde, por 24 horas, a:

Alimentos	Albúminas	Grasas	Hidratos de carbono
Leche 300 c.c.	9	9	15
Pan 100 g	9		53
Carne (filete) 200 g	44	40	
Vegetales 5% 400 g			20
Papas 100 g			20
Fruta 12% 300 g			36
Aceite o mantoquilla (una cucharada grande)		13	
Una taza de caldo	2		
	62	62	144

Total: 1362 calorías

lo que acostumbramos fraccionar en 4 comidas en la forma siguiente:

Desayuno: una taza de té o café con leche (mitad leche), más o menos 150 cc. de leche, sin azúcar, con sacarina, 25 g. de pan blanco.
 Almuerzo: 100 g. de filete; una porción liberal de vegetales al 5%, aproximadamente unos 200 g., dejando en libertad muchas veces al enfermo para un mañana consumo; 50 g. de papas; frutas: una naranja o una manzana de tamaño normal.

*—Las tablas de peso y de composición de los alimentos a que se hace referencia en este párrafo pueden ser consultadas al final del Tratado.

maño mediano (alrededor de 150 g.). El enfermo puede condimentar su comida agregando media cucharada de aceite o de mantequilla y 25 g. de pan.

Comida: igual que el almuerzo. El enfermo está autorizado además para tomar una taza de caldo, si lo desea. Por una taza de caldo deberá calcularse un aporte alimenticio de 2 g. de proteínas exclusivamente.

Otro procedimiento, también muy adecuado pero algo más engorroso para el cálculo de la dieta, consiste en lo siguiente: partiendo de la noción del peso ideal del sujeto a base de su edad y estatura (consultar la tabla), se le da una dieta cuyo valor calórico sea aproximadamente de 20 a 25 calorías por k de peso ideal. Los componentes de la dieta se calculan en la forma siguiente: 3/4 g de albúmina por k de peso, 2 g de hidratos de carbono y, por fin, el relleno calórico, hasta completar la ración global, se hace con grasas.

Así, por ejemplo, a un diabético de 34 años, que mide 1,77 metros, le corresponde un peso ideal de 73 k. Requiere entonces 73×20 calorías = 1460 calorías.

$$\begin{aligned} 73 \times 0,75 \text{ (albúminas)} &= 55 \times 4 = 220 \text{ calorías} \\ 73 \times 2 \text{ (carbohidratos)} &= 146 \times 4 = 584 \text{ "} \end{aligned}$$

$$. 1460 - 804 = 556 : 9 = 62 \text{ g. de grasas.}$$

La dieta calculada en esta forma queda entonces compuesta de albúminas 55 g, hidratos de carbono 146 g, grasas 62 g.

Como se ve, la dieta standard es muy semejante a la dieta resultante de estos cálculos y de allí que el primer procedimiento sea el que más se haya generalizado.

Estas dietas no son en modo alguno dietas de mantenimiento para el diabético y sólo constituyen la etapa inicial del tratamiento. Una vez que el enfermo ha sido colocado en ellas, debe ser controlado en las modificaciones del peso corporal y las variaciones que se operan en la glucosuria y, en general, en las llamadas características diabéticas. Si el enfermo no logra controlar los síntomas de su enfermedad con estas dietas, la insulina está indicada. Si, por el contrario, los resultados que se alcanzan son satisfactorios y el enfermo no sufre una desnutrición peligrosa o importante, el tratamiento será modificado de acuerdo con las variaciones individuales, enriqueciendo paulatina y progresivamente el valor calórico de la dieta y controlándolo muy de cerca por los exámenes de rigor. La mayor dificultad en la implantación de las dietas calculadas está en la educación del enfermo. Habrá que enseñarle a pesar los alimentos y habrá que enseñarle también a hacer los cambios indispensables para evitar la monotonía del menú. Después de algún tiempo y cuando el enfermo es culto, llega a comprender fácilmente la técnica de su dieta; aprenderá, por ejemplo, a intercambiar una tajada de pan que pesa 30 g por 90 g de papas o por un plátano de tamaño ordinario de 90 g o por 4 porciones de vegetales al 5%, sin alterar el resultado del cálculo global. Así también podrá substituir un huevo por 30 g de carne o por otro alimento que contenga 6 a 8 g de proteínas y 5 a 11 g de grasas. Las mayores dificultades y el mayor error de la dieta tienen lugar siempre en el cálculo de las grasas. Hay tendencia a subestimar el contenido en grasas de muchos alimentos y especialmente de las carnes, lo que conduce fácilmente a una dieta de excesivo valor calórico (cada g de error en el cálculo de las grasas hay que multiplicarlo por 9 calorías).

3. Dietas líquidas.—Por último, es necesario a veces colocar al diabético en una dieta líquida. Las indicaciones de tal dieta corresponden a: 1) Diabetes complicada con enfermedades infecciosas agudas y febriles; 2) Acidosis; 3) Intervenciones quirúrgicas; 4) Circunstancias en que el paciente, por cualquier motivo, no puede seguir su dieta regular. En tales

casos y especialmente en las infecciones, la diabetes empeora. Una diabetes benigna se hace más grave bajo la influencia de una infección, al mismo tiempo que el pronóstico de esa infección también se agrava. El riesgo quirúrgico en el diabético es mayor, y el acto quirúrgico a su vez agrava el metabolismo del diabético. El diabético grave, por fin, por la influencia de las causas anotadas llega a la acidosis. La dieta debe ser, pues, modificada y hay que agregar insulina al tratamiento o elevar su posología. Los principios de esta dieta corresponden a las siguientes exigencias: 1.—aumento de la necesidad de líquidos. 2.—administración de pequeñas y repetidas cantidades de alimentos. 3.—cantidad adecuada de carbohidratos en la dieta. 4.—cantidad adecuada de NaCl y restricción de las grasas.

A continuación damos dos ejemplos de dietas de este tipo:

1.—Dieta líquida con 1070 calorías: 30 g. de albúminas, 30 g. de grasas, 170 g. de hidratos de carbono y 2 l. de líquidos. Se administran cada 2 horas, desde las 7 A. M. hasta las 9 P. M. y alternadamente 200 cc. de leche y de jugo de naranjas. En vez de jugo de naranja puede indicarse Ginger Ale. Además, para proveer la administración de NaCl, se agrega a 2 ó 3 de estas comidas una taza de caldo, que no tiene valor calórico.

Esta es la dieta que habitualmente usamos en estas circunstancias. La única objeción que podría hacerse es que la ración de grasas es relativamente alta, sobre todo si hay amenaza de acidosis. Si se desea, puede rebajarse este constituyente, empleando leche descremada o todavía mejor leche "tipo b" standard de la Central de Leche, que contiene 15 g. de grasa por litro.

2.—JOSLIN aconseja como sustituto de la dieta standard, en pacientes con afecciones o trastornos digestivos, la siguiente:

Alimento	Hidratos de carbono	Proteínas	Grasas
Leche 1 litro	50	30	30
Croma al 20% 120 c.c.	4	4	24
Pan 90 g.	54	9	
Avena 30 g.	20	5	2
Huevo N° 1		6	6
Mantequilla 30 g			25
	128	54	57

Calorías: 1511

INSULINA.—Desde que se conocieron las relaciones existentes entre la secreción interna del páncreas y la diabetes clínica y experimental, se iniciaron los esfuerzos para obtener el aislamiento del principio eficaz para el control del metabolismo en estos casos. La mayor dificultad para todos los investigadores, insalvable hasta el año 1922, consistió en el efecto tríplice de los extractos que se preparaban. BANTING y BEST, con la ayuda del químico MC LEOD, fueron los primeros en preparar extractos activos, destruyendo previamente el páncreas acinoso por ligadura del conducto de WIRSUNG. Con menos dificultad se pudo hacer la extracción del principio activo de páncreas fetales, en los que la secreción externa todavía no existe. El primer extracto desproteinizado que se introdujo en la práctica para el tratamiento de la diabetes fué preparado por COLLIP y se le denominó insulina. El método original de COLLIP, de la extracción alcohólica, ha sido modificado por otros después. Una extracción acuosa es aconsejada por ALLEN para obtener preparaciones altamente purificadas y para llegar en 1926 hasta la obtención, por ABEL, de la insulina cristalizada.

La insulina es el producto de las betacélulas de los islotes de LANGERHANS del páncreas. Los cristales de insulina funden 233°; el peso molecular es aproximadamente igual al de la albúmina de huevo; punto

isoelectrico pH 5,3; es ópticamente activa y levorotatoria; sus reacciones químicas son las de las proteínas; se disuelve rápidamente en ácidos y en álcalis diluidos; es débilmente soluble en agua libre de solventes orgánicos; se precipita por los precipitantes corrientes de las proteínas y es destruida por los ácidos fuertes y por la ebullición.

La insulina corriente, que no es una droga simple, se estandariza por titulación. La U. I. de insulina corresponde a 1/3 de la cantidad de insulina requerida para provocar una hipoglicemia en el conejo de 2 k de peso hasta el nivel convulsivante (45 cg o/oo) en el plazo de 3 horas, debiendo el conejo estar en ayunas las 24 horas precedentes. La actividad de la insulina cristalizada corresponde a 24 U. I. por mg.

ACCION DE LA INSULINA.—La inyección de insulina provoca un descenso de la glicemia que está en relación estricta con la cantidad de insulina administrada. El descenso de la glicemia se inicia prácticamente a raíz de la administración y alcanza su acmé en un plazo variable, que depende de diversas circunstancias, que son: la cantidad de insulina administrada, el grado de pureza del producto, la mayor o menor rapidez de absorción de la insulina por el tejido celular subcutáneo y la acción que eventualmente pueden ejercer el páncreas u otras glándulas endocrinas. MEYTHALER y SCHROFF, para evaluar la intensidad y la duración de la acción de la insulina, administran 1 U. I. de esta sustancia por k de peso corporal y observan que en los individuos normales se produce un efecto más o menos constante. La glicemia alcanza valores hipoglicémicos sin causar síntomas de hipoglicemia y la duración de la acción es aproximadamente de una hora y media, plazo en que la glicemia vuelve al límite normal. Esta misma respuesta es la que con dosis menores se observa también en el individuo diabético. La administración de 20 a 30 U. I. de insulina provoca en éstos un descenso más o menos brusco de la glicemia, que llega a su acmé al cabo de 45 a 90 minutos y a partir de este momento se inicia nuevamente un ascenso, para llegar al valor inicial en un término medio de 2 horas. Esta desnivelación de la glicemia provocada por la insulina se acelera cuando se administran dosis mayores o cuando se emplean insulinas altamente purificadas; se retarda en cambio, cuando la reabsorción, por condiciones locales o circulatorias generales, se hace más lentamente, cuando se emplea la insulina cristalizada (por factores que más tarde veremos), cuando se administra la insulina conjuntamente con adrenalina, que entraba también su absorción, o bien en combinación con algunas albúminas, del tipo de las protaminas.

El efecto de una misma dosis de insulina y en los mismos animales sobre la glicemia es mucho mayor cuando se ha hecho previamente la pancreatometomía. Así, 5 U. I. de insulina provocan una caída de 43 mg. en el perro normal; la misma cantidad provoca un descenso de 167 mg. en el animal diabético. El fenómeno es estrictamente aplicable a la diabetes clínica. La acción hipoglicemiante de la insulina es, pues, mayor en el individuo diabético que en el normal.

Del mismo modo que el propio páncreas del enfermo ejerce una influencia sobre el efecto insulínico, otras glándulas (endocrinas e hígado) también la modifican. En la acromegalia, la intensidad del efecto está notablemente disminuida y la glicemia vuelve a la normal en un tiempo mucho más breve. En la caquexia de SIMMONDS se observan los más grandes y prolongados efectos de la acción insulínica. Lo mismo sucede en la enfermedad de ADDISON, donde pequeñas dosis de insulina pueden desencadenar una acción hipoglicémica enérgica, lo que ha sido utilizado como prueba diagnóstica (MARAÑON). Por último, en afecciones del parénquima hepático hay un retardo en la normalización de las glicemias, en com-

paración con los resultados que se observan en el individuo sano; la duración del efecto hipoglicemiante es casi el doble y su intensidad, también mayor.

El doble mecanismo por el cual la insulina ejerce su efecto hipoglicemiante está constituido por: a) inhibición de la glicogenolisis y b) aumento de la utilización de la glucosa. La insulina propende al depósito de glicógeno en el hígado; esto ha quedado perfectamente establecido por los trabajos de CORI, MOLITOR y POLLEK, a despecho de opiniones contrarias basadas, como ya lo expresamos en páginas anteriores, en experiencias muy apartadas de las condiciones fisiológicas. La insulina acelera la conversión a glicógeno del ácido láctico y de la glucosa en el tejido muscular y promueve también allí su almacenamiento. Este efecto es evidenciable casi exclusivamente en el animal pancreatometomizado y en el diabético. El animal normal, con una producción endógena de insulina también normal, es inapropiado a este efecto. El mecanismo exacto a través del cual la insulina interfiere en el metabolismo de los carbohidratos no está esclarecido. La acción de la insulina aparentemente tiene lugar en aquellos tejidos en que los hidratos de carbono son fisiológicamente utilizados y éstos son primordialmente los músculos y el hígado. En ambos órganos hay almacenamiento, lo mismo que desdoblamiento de glicógeno, con formación de ácido láctico y resíntesis de este último a glicógeno. El círculo glucosa y ácido láctico puede esquematizarse así: el ácido láctico liberado en el músculo se dirige hacia el hígado a través del torrente sanguíneo y se convierte en este último órgano en glicógeno; el hígado, a su vez, entrega glucosa a la sangre, asegurando así el abastecimiento en carbohidratos del músculo. Este ciclo glucosa-ácido láctico en el hígado y en el músculo permanece en función en el perro diabético (HIMSWORTH y colaboradores), pero la falta de insulina provoca hiperglicemia por dos factores, que son: el aumento de glicogenolisis y la disminución de la utilización de la glucosa en los tejidos.

Los cambios químicos que tienen lugar en el músculo durante el metabolismo de los carbohidratos exigen la presencia de agua, necesaria a la formación de ácido láctico, de glicógeno y a la resíntesis de glucosa a partir del ácido láctico. Ambos procesos determinan una retención de agua y es así como se explica este efecto de la insulina sobre el metabolismo acuoso. El edema, que con alguna frecuencia aparece a raíz de un tratamiento insulínico, es la expresión clínica de este efecto.

Por último, la insulina influye en el metabolismo de las grasas. Los cuerpos cetónicos desaparecen rápidamente de la circulación y de la orina como consecuencia de la administración de dosis adecuadas de insulina. Es el efecto indirecto sobre el mejoramiento del metabolismo hidrocarbonado a nivel de los tejidos el que conduce a un total desdoblamiento de las moléculas de ácidos grasos, hasta los productos finales (agua y anhídrido carbónico). Además y como ya lo hemos manifestado anteriormente, la elevación del colesterol sanguíneo es una manifestación frecuentemente de la diabetes abandonada; bajo la influencia del tratamiento se normaliza en breves días, aunque la colesterolemia haya sido muy alta. Así hemos tenido ocasión de comprobarlo en casos de diabetes complicada de xantomatosis, que arrojaban cifras iniciales de 8 y 9 g o/oo de colesterol, en los que se consiguió la reducción a la normal en un plazo extraordinariamente breve.

SECRECION DE INSULINA.—La producción de insulina por el páncreas normal está regulada por diversas influencias. La más importante es la que corresponde a las modificaciones de la glicemia. La hiperglicemia alimenticia provoca una descarga de insulina. La glucosa que no es

inmediatamente utilizada en los tejidos se polimeriza y almacena en forma de glicógeno. Las inyecciones endovenosas de glucosa provocan este mismo efecto. En cambio, la hiperinsulinemia determinada por una alimentación rica en grasas y proteínas es escasa. La producción de insulina es, pues, irregular: aumenta en diverso grado según la calidad del estímulo alimenticio y en el ayuno disminuye considerablemente, lo que explica la acidosis por ayuno.

MODO DE ADMINISTRACION Y DOSIS.—La vía normal de administración de la insulina es la vía subcutánea; vía de excepción es la vía endovenosa, reservada para casos extraordinariamente graves (algunos casos de coma diabético), en que, existiendo una insuficiencia circulatoria grave resulta aleatoria la absorción subcutánea. La susceptibilidad de la insulina a la acción de los enzimos digestivos ha hecho imposible su administración por la vía oral. Todos los esfuerzos que hasta ahora se han gastado en este sentido han resultado absolutamente infructuosos. Es posible además que la mucosa intestinal sea impermeable a la insulina, a causa de su alto peso molecular, que corresponde, según cálculos de SJORGEN y SVEDBERG, a 35.100. La inyección intramuscular debe ser prosrita, porque acelera grandemente la absorción, sin conducir a un mejor resultado, pero facilitando, en cambio, su eliminación por la orina. El sitio de la inyección debe ser cambiado continuamente, de modo que no se repita la administración en el mismo punto antes de 20 días o un mes. Estos sitios corresponden al tejido celular de los brazos, de los muslos, de la pared abdominal.

La F. Ch. III provee:

Insulina. Es el principio activo que regula el metabolismo azucarado y que se encuentra formado en los islotes de LANGERHANS del páncreas.

Se extrae del páncreas bovino o equino por medio del alcohol acidulado, y en el concentrado de este extracto se precipita la insulina en su punto iso-eléctrico de un pH 5.

La actividad hipoglicémica de la insulina se expresa en la U. I. y se compara esta acción en animales de experimentación con el Tipo Internacional de la insulina, que contiene 22 U. I. por mg.

La insulina por titular debe tener no menos de 15 unidades y no más de 19 unidades por mg.

Polvo blanco-amarillento, amorfo, insoluble en los disolventes orgánicos, muy soluble en agua acidulada o alcalinizada, siendo la solución alcalina inestable.

La insulina se ofrece en el comercio en dos concentraciones: insulina A con 20 U. I. por cc., e insulina B con 40 U. I. por cc. Mayores concentraciones sólo se emplean en la insulina-protamina-zinc.

Las dosis son muy variables. Es imposible predecir exactamente la cantidad de insulina que un diabético requiere. En las condiciones corrientes, la posología será, pues, regulada a base de tanteos. Si el diabético, colocado en algunos de los regímenes dietéticos ya indicados, no logra alcanzar los objetivos del tratamiento, debe recibir insulina.

Momento de la administración.—Las características diabéticas se exaltan en cada comida. Exista o no una hiperglicemia en ayunas, en el período postprandial se produce una hiperglicemia exagerada, que, rebasando el umbral renal para la eliminación de glucosa, es causa de glucosuria. Esta curva de hiperglicemia postprandial se desarrolla en inmediata relación con la comida y su altura, lo mismo que su longitud, varían grandemente, según la cantidad de alimentos ingeridos y la rapidez de los procesos digestivos. El empleo de la insulina debe hacerse en tal forma que su acción hipoglicémica calce lo más exactamente posible con el desarrollo de la curva de la hiperglicemia postprandial, para obtener así el resultado requerido. Partiendo de la noción del efecto horario de la insulina, ésta en principio se administrará inmediatamente antes de la co-

mida, pero deben hacerse los desplazamientos consiguientes, anticipándola o postergándola, cuando se observa una falta de congruencia entre el acmé de la curva de hiperglicemia y el máximum de efecto de la insulina.

Para iniciar el tratamiento, se administran pequeñas dosis, 5 a 10 U. I., siempre que, de acuerdo con las características del caso, no haya el derecho a suponer un requerimiento de insulina mucho mayor, lo que con la práctica el médico puede evaluar con alguna exactitud. Para la administración de las dosis más pequeñas basta una sola inyección en correspondencia con la comida más importante. De acuerdo con la noción de la mayor eficacia de la insulina cuando se fracciona la dosis (si se inyecta la insulina con mayor frecuencia, se requiere una dosis total menor para obtener el mismo resultado), un requerimiento de 20 U. I. por día será preferible administrarlo en dos dosis en correspondencia con las dos comidas más importantes, y, de acuerdo con la fórmula que en la clínica empleamos, se prescribirá 0-10-0-10, lo que expresa las cuatro comidas del día (0 al desayuno, 10 U. I. al almuerzo, 0 en el té y 10 U. I. en la comida); hasta requerimientos de 40 U. I. por 24 horas puede aceptarse el fraccionamiento en dos dosis; pero para cantidades mayores, es preferible el fraccionamiento en 4 dosis por el motivo indicado: 60 U. I. de insulina las prescribimos habitualmente en la forma 10-20-10-20. Así, las comidas menores quedan cubiertas por una menor dosis de insulina, 10 U. I., y las comidas mayores, por 20 U. I.

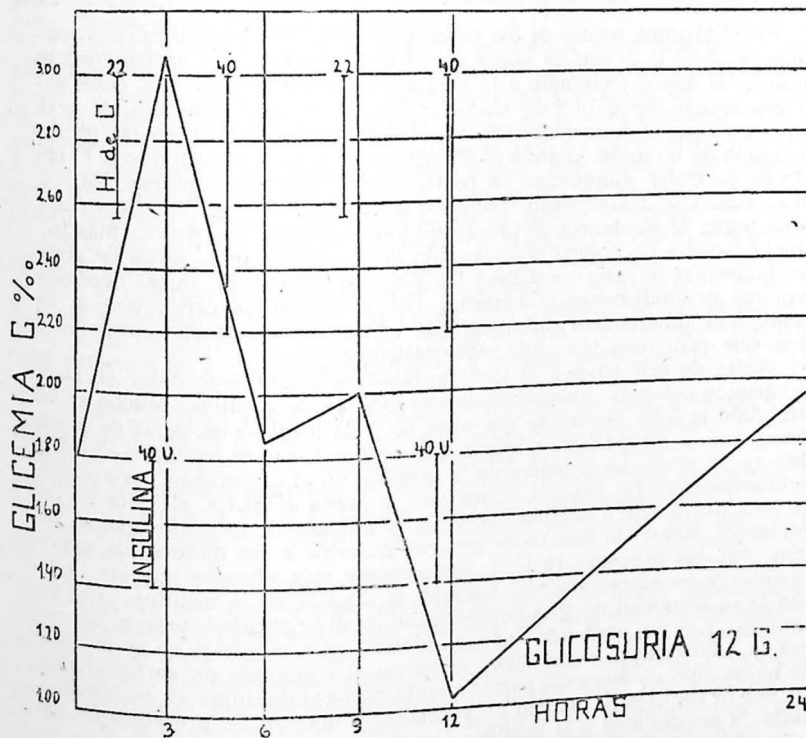


FIGURA N° 23
Curva de glicemia en un diabético.
Dos dosis de 40 U de Insulina en 24 horas.

¿Cómo determinar el requerimiento exacto de insulina de cada enfermo? Para esto es necesario, en los casos medianos y graves, recurrir a los controles de orden químico. La estimación de la glucosuria en el período postprandial proporciona el método más seguro y para esto usamos habitualmente la sencilla prueba del reactivo de BENEDICT, cuya composición es la siguiente:

Sulfato de cobre puro y cristalizado	17.3 g.
Citrato de sodio	173 g.
Carbonato de sodio anhidro	100 g.
Agua destilada	c. s. p. 1000 cc.

Disolver en caliente el citrato de sodio y el carbonato de sodio en 800 cc. de agua. Disolver el sulfato de cobre en 100 cc. de agua y agregar esta solución cúprica a la anterior en forma lenta y agitándola; completar en seguida 1 litro.

Se procede así: exactamente 4 gotas de la orina que va a ser examinada se colocan en un tubo de ensaye y se añaden 2.5 cc. de la solución de BENEDICT. Se agita el tubo y se coloca en seguida en agua hirviente. Según la cantidad de glucosa, la reducción toma un color verdoso, amarillo o rojo. El reactivo es lo suficientemente sensible como para evidenciar glucosurias de 1 o/oo; la reacción toma entonces el color verdoso, color que vira al amarillo-verdoso cuando la orina contiene aproximadamente 5 o/oo de glucosa, al amarillo franco con glucosurias de 10 o/oo y al color rojo ladrillo con concentraciones mayores; pero en el último caso, el color de la solución es de poca ayuda, porque ya se alcanzó la reducción total del reactivo.

Así, de acuerdo con el color de la reacción, puede darse una pauta de posología aproximada.

<u>R (rojo)</u>	<u>A (amarillo)</u>	<u>V (verde)</u>	<u>N (azul)</u>
15	10	5	0 U. I. de insulina

En el término medio de los casos, el requerimiento insulínico corresponde a 20-30 U. I. por 24 horas y el fraccionamiento en varias dosis es también lo que corresponde a la mayoría de los enfermos. Los casos extremos oscilan entre 10 y 80 U. I. por día. En este último caso, de gran requerimiento, se hace necesario agregar una quinta dosis en las primeras horas de la noche, cuando el enfermo se recoge a su cama, con el objeto de controlar, aunque sea en parte, la hiperglicemia nocturna. En realidad, cuando el tratamiento insulínico del diabético exige tan altas dosis, es de temer la existencia de una insulino-resistencia o, lo que es más frecuente todavía, de alguna complicación de la enfermedad. Antes de aceptar la noción de una verdadera insulino-resistencia es, pues, necesario explorar detenidamente al enfermo, con el objeto de cerciorarse si no existe una tuberculosis pulmonar, un cáncer, una infección urinaria u otra, que expliquen tan altos requerimientos.

Antes de referirnos a la insulino-resistencia, conviene dejar en claro la variable potencia metabólica de una unidad de insulina. Mucho se ha difundido la falsa noción de que cada U. I. de insulina es capaz de metabolizar una cantidad fija de hidratos de carbono, que se avalúa en 3 a 4 g. Esto es un error. La potencia de la insulina en el organismo varía extraordinariamente. En general, como bien lo anota JOSLIN, el valor de cada U. I. disminuye a medida que crece el número de unidades que se administran, siguiendo una regla general aplicable a los motores de explosión. Así, las primeras 10 U. I. son siempre más eficaces que las 10 siguientes y así sucesivamente. Además, la eficacia de la insulina varía según la oportunidad de su administración; si el organismo dispone de carbohidratos en un momento dado, su eficacia será mayor y así se ha visto que la modificación de la dieta, elevando el contenido en carbohidratos, no ha exigido un aumento paralelo en el número de unidades de insulina; tal vez ni siquiera ha habido un verdadero aumento. En presencia de acidosis, la sensibilidad a la insulina disminuye mucho y se necesitan en tales casos varias unidades de insulina para obtener la combustión de 1 g de hidratos de carbono. En general puede decirse que 1 U. I. de insulina mo-

viliza cantidades variables de hidratos de carbono, que fluctúan entre 1 y 6 g. En las mejores condiciones, puede obtenerse un metabolismo de hasta 8,75 g (HOLM); pero en el diabético hay grandes dificultades para decidir cuál es la relación existente entre necesidad de insulina y cantidad de hidratos de carbono metabolizados, porque es imposible avaluar la cantidad de insulina que el páncreas del enfermo está secretando en un momento dado.

El término **insulino-resistencia** ha sido aplicado en el sentido de la necesidad de administrar grandes dosis de insulina para obtener una reducción de la hiperglicemia y de una falta de susceptibilidad del enfermo a las reacciones hipoglicémicas. Así, RADOSLAV ha denominado al diabético corriente como insulino-sensible y a los demás como insulino-resistentes o insulino-hipersensibles, según la curva de glicemia desarrollada por la administración de insulina en ayunas. En general, el tipo estético de diabetes corresponde al tipo insulino-resistente y el tipo asténico, al tipo insulino-hipersensible.

Ambas modalidades de apartamiento de la respuesta normal a la insulina son poco frecuentes; creemos que es más corriente la modalidad insulino-hipersensible que la insulino-resistente; pero en todo caso, ellas no exceden, según nuestras observaciones, al 1% de los diabéticos.

Los estudios necrópsicos han permitido reconocer diversas lesiones que pueden explicar algunas de estas formas; los hallazgos se refieren a procesos destructivos del páncreas con compromiso del tejido insular, como cáncer, pancreatitis aguda y litiasis.

La insulino-resistencia suele deberse también a afecciones de otras glándulas endocrinas que intervienen en el metabolismo de los carbohidratos; la acción de la insulina disminuye en enfermedades del tiroides, de la hipófisis, de las glándulas suprarrenales, en la hemocromatosis con compromiso pancreático, hepático y aun de la piel, en la cirrosis y en las congestiones pasivas del hígado; anotamos aquí que algunas afecciones de la piel y de los músculos, como la insolación, el eczema, la urticaria y otras afecciones alérgicas, pueden conducir al mismo fenómeno.

En lo que se refiere al músculo, es sabido el papel coadyuvante que el ejercicio muscular significa en el tratamiento de la diabetes, y como, en cambio, el enfermo que está en cama o que padece de alguna enfermedad que lo inmoviliza (reumatismo deformante, fractura, etc.) eleva grandemente el requerimiento insulínico; luego, estas circunstancias colocan a los enfermos en condiciones semejantes a la insulino-resistencia.

INDICACIONES DE LA INSULINA.—La insulina está indicada en el tratamiento de la diabetes en los casos siguientes: 1.—acidosis y coma diabético, 2.—diabetes complicadas, 3.—diabetes simple, cada vez que con una dieta calculada el enfermo no logra alcanzar los objetivos fundamentales del tratamiento, en la forma que lo dejamos establecido.

Nos referiremos más adelante al tratamiento de la acidosis y del coma diabético.

La diabetes, por benigna que sea, en presencia de una complicación se agrava, sea que se trate de complicaciones de orden infeccioso, donde sabemos que el requerimiento insulínico aumenta considerablemente, sea que se trate de afecciones concomitantes de cualquier naturaleza, traumatismos, intervenciones quirúrgicas, afecciones cutáneas, prurito, xantomatosis, etc. Requieren tratamiento insulínico, unas con el objeto de acelerar la supresión de las molestias derivadas de la complicación y otras porque dificultan la alimentación o disminuyen la sensibilidad a la insulina.

INSULINA-PROTAMINA-ZINC (I-P-Zn). INSULINAS LENTAS.—

EL DESCUBRIMIENTO DE HAGEDORN.—Hemos dicho que las características de la insulina corriente eran la rapidez de acción y también el agotamiento rápido del efecto hipoglicémico. El período hiperglicémico postprandial del diabético se controla por la dosis necesaria de insulina inyectada en el momento de la comida correspondiente. Pero en los casos más graves sucede que en el nictémero hay un lapso de tiempo cuyo control se nos escapa; es aquel que transcurre entre la hora en que termina la acción de la última dosis de insulina del día y la primera dosis del día siguiente. En este período, en los casos de diabetes grave, perdido el control del metabolismo, se eleva la glicemia considerablemente y reaparece la glucosuria. HIMSWORTH considera que en tales casos el diabético resulta virtualmente no tratado en la mitad de las 24 horas. Todo intento de forzar la última dosis del día, en la esperanza de obtener el control nocturno de la glicemia, se estrella contra una hipoglicemia, que durante el sueño sería grave. Tenemos entonces que, aparte de los inconvenientes que derivan de la necesidad de tener que multiplicar las dosis de insulina durante el día, existe además para el tratamiento con la insulina corriente éste que acabamos de señalar; el diabético grave queda sin control insulínico por muchas horas durante el nictémero; es que, como muy bien lo dice HAGEDORN, "al tratar la diabetes con insulina reemplazamos la secreción continua y regulada del páncreas normal por unas cuantas inyecciones diarias de insulina en el tejido celular subcutáneo. Este método es indudablemente una mala imitación del mecanismo propio de la Naturaleza".

Tratando de obviar este inconveniente, es decir, buscando la manera de retardar o prolongar la acción de la insulina, se han propuesto diversos métodos, que en esencia no son otra cosa que mezclas o combinaciones de insulina con aceite y otras sustancias. Así tenemos el preparado propuesto por KLEIN y GROSSE, la "insulina durand", que se compone de una mezcla de lipoides e insulina y que requiere de jeringas y agujas especiales para ser inyectada. BERNHARDT y STRACH, en Berlín (1926), y LEIGHTON (1929) en Londres, también trataron de resolver el problema mezclando insulina con aceites. Otro producto que resulta de estos trabajos es la combinación de BISCHOFF, estudiada clínicamente por GRAY, el tanato de insulina. A la insulina corriente se le agrega una solución de ácido tánico, de tal manera que resulte un compuesto que contenga 3 mg. de ácido tánico por 100 U. I. de insulina. En realidad, con este producto se logró disminuir el número de inyecciones, pero no fué tolerado en forma satisfactoria por los tejidos. BRUENENGRABER de Luebeck, presentó, con el nombre de Insulindepot, una combinación de insulina y extracto de lóbulo posterior de la hipófisis; este último, ejerciendo una acción antagonica a la insulina; del mismo modo que la adrenalina, frenaría la acción de la hormona pancreática y se obtendría un efecto prolongado de la insulina, a condición de colocar la inyección en la piel y no en el músculo; además permitiría totalizar las diferentes dosis que de insulina corriente eran necesarias en el día. Sin embargo, SCHWEERZ, que tuvo oportunidad de trabajar con este producto, insiste en que no se puede tener la seguridad de evitar accidentes hipoglicémicos graves. CLAUSEN, por fin, recordando que la adrenalina es un antagonista fisiológico de la insulina y que sus efectos se manifiestan más rápidamente que los de la insulina, tuvo la idea de inyectar insulina mezclada con adrenalina. Esta última frenaría, al menos en su fase inicial, la caída de la glicemia que provoca la insulina; el conjunto adrenalina-insulina debería producir un efecto más lento, más durable y menos propicio a los accidentes hipoglicémicos que la insulina sola. Con esta técnica se han obtenido algunos resultados favorables en aque-

llos enfermos propensos a los accidentes hipoglicémicos, porque la adrenalina retarda la absorción al producir una vasoconstricción local.

Muy importante es hacer presente aquí la diferencia de efectos que existe entre la insulina ordinaria y la insulina cristalizada. SAHYUM cristalizó la insulina y preparó una solución de ella para ser ensayada en la Clínica. Este producto contiene zinc, elemento indispensable para la cristalización, como lo había demostrado antes SCOTT. Los ensayos realizados han sido satisfactorios, lográndose una acción evidentemente más prolongada que con insulina corriente. Pero en la mayoría de los casos no es posible reemplazar las diversas dosis de insulina corriente requeridas por el diabético más o menos grave, por una sola inyección de insulina cristalizada.

HAGEDORN y sus colaboradores, después de prolongados trabajos en el Steno Memorial Hospital, en Copenhague, comunicaron en Enero de 1936, que las combinaciones de insulina corriente con protaminas obtenidas del esperma de una trucha (*Salmo iridius*), producían una precipitación floculante, cuya solubilidad mínima se encuentra en un pH 7,2 y que poseían una acción hipoglicémica prolongada que puede estimarse en 12 horas. Esta combinación fué denominada insulina-protamina.

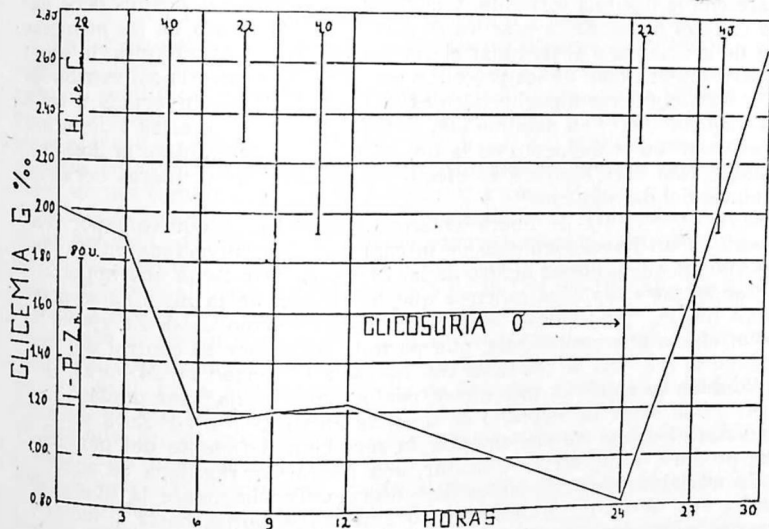


FIGURA N° 24

Control de la glicemia durante 30 horas en un diabético con 80 U de I-P-Zn administradas en una sola dosis.

Teniendo presente la intervención del zinc en la cristalización de la insulina y los efectos más prolongados de la insulina cristalizada, la escuela de Toronto y BEST en particular, aconsejaron agregar al complejo protamina-insulina pequeñas proporciones de este metal. Así se preparó la combinación conocida con el nombre de insulina-protamina-zinc, que es la que actualmente se emplea y con la que se obtiene la acción más prolongada. La acción de la I-P-Zn en esencia es la misma que la de la insulina ordinaria, esto es, que provoca un descenso de la glicemia, ejerce un efecto reductor sobre la glucosuria, aumenta el glicógeno tisular y hepático, etc. La sola diferencia estriba en la prolongada duración de sus efectos, y si

evaluamos a través de las curvas de glicemia los resultados, puede decirse que la insulina ordinaria ejerce su acción máxima al cabo de 2 horas y que su efecto se agota totalmente a las 6 horas; con insulinas de tipo retardado, el efecto máximo se obtiene entre 6 y 10 horas y el agotamiento se produce entre 12 y 18 horas. Con I-P-Zn, el efecto máximo se opera en 8 a 15 horas y su agotamiento total, entre 24 y 30.

De la F. Ch. III.—Insulina - Protamina - Zinc. Combinación de la insulina con una mono-protamina, convenientemente pulverizada, y en presencia de pequeñas cantidades de zinc.

Una inyección de este compuesto debe producir una acción sobre la glicemia que se mantenga uniformemente por lo menos durante 24 horas.

La protamina que debe usarse es la procedente del Salmo iridius (trucha arco-iris) y la cantidad de zinc no debe exceder de 0,5 mg. por cada 100 unidades. La solución debe llevarse, por la adición de fosfato disódico, a un pH 7,3.

La I-P-Zn se presenta como un líquido de aspecto lechoso; no debe contener grumos en suspensión y se titula a razón de 40 y 80 U. I. por cc. Está destinada a ser inyectada estrictamente por la vía subcutánea y la gran mayoría de los enfermos requiere una sola inyección en las 24 horas. De acuerdo con la duración de sus efectos y la lentitud con que los desarrolla, no es necesario administrarla en el momento mismo de la comida, como se hace con la insulina corriente, y la renovación de los depósitos debe hacerse cada 24 horas. En la práctica se procede a inyectarla en las primeras horas de la mañana o al terminar el día; estimamos que no hay razón especial para preferir uno de los procedimientos. La sola diferencia estriba en que la hora del acmé hipoglicémico es distinta. La dosis inyectada a las 8 de la mañana ejerce su máximo efecto aproximadamente a las 8 de la noche, es decir, en el momento de la última comida. En cambio, la dosis inyectada a esta hora ejercerá su efecto máximo en las primeras horas de la mañana del día siguiente.

El depósito de I-P-Zn libera lentamente la insulina; equivale, por consiguiente, a un fraccionamiento de la cantidad total inyectada en un sinnúmero de pequeñas dosis dentro de las 24 horas. Esto tiene una importancia grande, por cuanto ya sabemos que la eficacia de la insulina se acrecienta a medida que las dosis se fraccionan. Es así como la I-P-Zn ejerce no sólo un efecto más prolongado, que permite mantener el control del diabético en la mayoría de los casos con una sola inyección en 24 horas, sino que también su efecto es más eficaz, comparando unidad por unidad.

Al administrar un depósito de insulina en forma de I-P-Zn a un diabético con el objeto de suplementar la secreción deficiente del páncreas, no se produce, como sería de desear, una liberación regulada de acuerdo con los variables requerimientos del enfermo. Teóricamente la liberación debe hacerse de un modo uniforme durante las 24 horas, hasta el momento en que se produce el agotamiento total del depósito; es posible entrever entonces que las mayores demandas de insulina, que se refieren a los períodos postprandiales, no sean suplementadas en forma adecuada y que en este período corramos el riesgo de una hiperglicemia extraordinaria, con la reparación consiguiente de las características diabéticas en la orina. En la práctica, el fenómeno se corrobora sólo en parte: en las diabetes leves y medianas no se observa; estas diabetes se controlan admirablemente bien con una dosis adecuada de I-P-Zn renovada cada 24 horas y la hiperglicemia postprandial se mantiene dentro de límites perfectamente aceptables. No es que creamos que cada depósito de insulina trabaja en una forma regulada y que la liberación insulínica se haga de acuerdo con los variables requerimientos, sino que el páncreas de estos enfermos, si bien es insuficiente para satisfacer las necesidades metabólicas generales, posee todavía una cierta capacidad de respuesta a los estímulos que significan las variaciones de la glicemia.

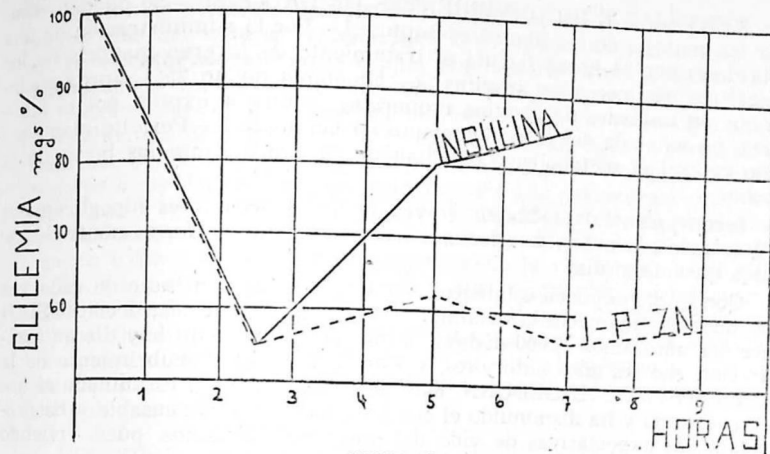


FIGURA N.º 25

Acción hipoglicémica de la insulina y de la I-P-Zn

En los diabéticos graves, en cambio, las cosas pasan como estaban previstas: la dosis basal de I-P-Zn, es decir, aquella que logra suplementar la carencia insulínica del diabético sin conducir al fenómeno de hipoglicemia, no es suficiente para controlar las hiperglicemias alimenticias. En estos casos es inútil y peligroso forzar las dosis de I-P-Zn; inútil es también fraccionarla. No queda otro recurso para el tratamiento de estos enfermos que hacer un uso combinado de insulina corriente con I-P-Zn.

En estos casos procedemos en la forma siguiente: colocado el enfermo en un régimen apropiado y observadas sus respuestas a través de las variaciones del peso corporal, las modificaciones de la glucosuria y de la glicemia, agregamos al tratamiento una dosis de 10 U. I. de I-P-Zn a las 8 de la mañana o a las 8 de la noche, según las preferencias del enfermo; 2 o 3 días después se controlan nuevamente las características diabéticas. Suponiendo que éstas no hayan sido suprimidas, elevamos la dosis paulatinamente a 15, 20 o 30 U. I.; en el término medio de los casos bastan 30 a 40 U. I. de I-P-Zn para suprimir la glucosuria y rebajar considerablemente las cifras de glicemia. En los casos graves podrá todavía elevarse la dosis de I-P-Zn, pero en ellos no es raro observar que el enfermo continúa presentando una glucosuria relativamente importante a despecho de cifras bajas de glicemia en ayunas. Es que está sucediendo en estos momentos lo que ya habíamos supuesto: si se estudia la glucosuria en los diversos períodos postprandiales (muestras de orina que corresponden a las siguientes horas: 8 a 12, 12 a 16, 16 a 20 y 20 horas hasta las 8 de la mañana siguiente), podrá observarse una glucosuria intermitente, que corresponde a las principales comidas. Entonces se hace necesario modificar el régimen en el sentido de una más uniforme repartición de las comidas, es decir, la primera comida del día, el desayuno, deberá ser aumentada, lo mismo que la comida de las 16 horas, disminuyendo las raciones alimenticias de las dos grandes comidas, o bien, combinando el tratamiento de I-P-Zn con insulina ordinaria. Si la dosis basal de I-P-Zn es de 40 U. I., por ejemplo, agregamos una dosis de 10 U. I. de insulina ordinaria en el almuerzo y 10 U. I. en la comida.

(Nota: Cuando corresponda hacer simultáneamente las inyecciones de I-P-Zn con insulina ordinaria, no deberá hacerse nunca en la misma inyección, ni siquiera en el mismo sitio).

VENTAJAS E INCONVENIENTES DE LA I-P-Zn.—Se pueden resumir las ventajas en los siguientes puntos: 1.—Por la administración de una sola dosis por 24 horas facilita el tratamiento de la gran mayoría de los diabéticos que necesitan insulina. 2.—Economía de un 25%, aproximadamente, en unidades de insulina requeridas, lo que se explica por el fenómeno ya señalado del fraccionamiento de las dosis. 3.—Permite mantener bajo control el metabolismo del diabético grave durante las horas de la noche.

Inconvenientes: 1.—Mayor gravedad de los accidentes hipoglicémicos (véase más adelante). 2.—Necesidad de una dieta uniformemente distribuida durante el día.

Con lo dicho puede establecerse que la I-P-Zn está indicada cada vez que un diabético necesita insulina. "Hay en Norteamérica, decía JOSLIN hace dos años, unos 70.000 diabéticos más en tratamiento hoy día en comparación con los años anteriores, y esto se debe al descubrimiento de la I-P-Zn por el Dr. HAGEDORN. Este descubrimiento ha estimulado el uso de la insulina y ha disminuido el coma, lo ha hecho inexcusable y ha prolongado las expectativas de vida del diabético". Estamos, pues, viviendo la era de HAGEDORN en la diabetes.

INCIDENTES Y ACCIDENTES CON EL USO DE LA INSULINA.—Nódulos.—Tanto con la insulina corriente como con la I-P-Zn suele observarse la formación de nudosidades en el tejido celular subcutáneo, la mayoría de las veces por la repetición incesante de la inyección en el mismo sitio. Se advierten estas nudosidades a nivel de los brazos, de los muslos y en la pared anterior del abdomen. Pueden ser dolorosas; en ocasiones suelen infectarse y llegar hasta la necrosis. Es curioso anotar que la absorción de la insulina se hace muy pobremente si se inyecta en los sitios en que existen estos nódulos. El tratamiento preventivo consiste en atenerse a aquella regla ya enunciada, de variar continuamente el sitio de la inyección.

Anafilaxia.—Fenómenos de anafilaxia, localizados al sitio de la inyección o generalizados, como también nos ha tocado ver, pueden producirse con la insulina y con la I-P-Zn. Se trata de manifestaciones de edema local y de rash urticariales. A pesar del componente albuminoideo de la I-P-Zn, estimamos que estos fenómenos son menos frecuentes con este producto que con la insulina corriente, por lo menos entre nosotros. El accidente, como bien se comprende, carece de gravedad, pero es un serio inconveniente para la continuación de la cura. En general basta cambiar la marca de la insulina.

Atrofia.—Es un accidente que se observa con poca frecuencia y que, al revés de lo que sucede con los nódulos insulínicos, se manifiesta como una deformidad caracterizada por una depresión de la piel, con desaparición del tejido celular subcutáneo y muchas veces aun con atrofia de los músculos subyacentes. Se producen estas atrofias en el sitio en que se han hecho las inyecciones o en su vecindad y se trata, en general, de deformaciones de carácter permanente, aun cuando hemos podido observar que a través de los años algunos enfermos han rellenado parcialmente con tejido adiposo estas atrofias. La causa del accidente no es bien conocida. Algunos han inculpado a los antisépticos, como el tricresol, que en otros tiempos se usaron para la conservación de la insulina. Creemos que lo más probable es que se trate de una acción local directa de la insulina sobre los tejidos. El accidente es imprevisible pero no tiene mayor gravedad. Se aconseja dar la preferencia a las insulinas más concentradas como procedimiento preventivo. El volumen de la inyección tendría, al parecer, alguna re-

lación. Insistimos además en que las inyecciones se hagan estrictamente subcutáneas, nunca intramusculares.

Trastornos visuales.—Las bruscas modificaciones que se operan en el metabolismo del agua como consecuencia de la administración de la insulina en el diabético, suelen ocasionar algunos trastornos visuales. El diabético que no se encuentra bajo control tiene siempre una perturbación del metabolismo del agua, a la cual nos hemos referido ya en otro capítulo. La insulinoterapia corrige las excesivas pérdidas de agua y propende a su retención. Cuando los cambios se operan con alguna brusquedad y el enfermo pasa rápidamente de una gran poliuria a la normalización de la diuresis o aun a la oliguria, los trastornos de la visión se hacen presentes. Se trata casi siempre de una disminución de la agudeza visual y, más corrientemente todavía, de trastornos subjetivos de la visión sin características propias y sin substratum anatómico, y que desaparecen espontáneamente al cabo de 2 a 3 semanas. Es necesario evitar el error de diagnóstico con la retinitis diabética, lo cual se hace fácilmente con ayuda del especialista y conviene advertir a éste la situación en que el enfermo se encuentra, para que no proceda a la corrección de estos trastornos con lentes, porque dentro de pocos días serán inútiles.

REACCION HIPOGLICEMICA (shock hipoglicémico, shock insulínico).—La desnivelación de las glicemias con o sin descenso absoluto por debajo de las cifras normales da lugar a la aparición de un conjunto de síntomas que constituyen la reacción hipoglicémica.

Si se inyecta en el conejo una cantidad de insulina suficiente para provocar una fuerte hipoglicemia, las cosas suceden del modo siguiente: entre 1 y 3 horas después de la inyección y cuando la glicemia ha descendido aproximadamente a la mitad de su valor normal (45 cg. o/oo) aparece abatimiento y postración; el animal se tiende en el suelo y efectúa movimientos de masticación en vacío. Después de algún tiempo sobreviene un período de actividad muscular desordenada y el animal presenta los característicos movimientos "de picadero". A veces da saltos hasta de un metro de altura. Después de este período o inmediatamente después del período de postración aparecen violentas convulsiones entrecortadas por períodos de calma; en cada crisis convulsiva, la cabeza y las extremidades quedan en hiperextensión, el reflejo corneal desaparece transitoriamente, hay midriasis, bradipnea y a veces una apnea prolongada. Entre las crisis convulsivas, el conejo está de ordinario en estado semicomatoso. Por fin, el animal muere o se recupera.

En la Clínica, los accidentes se observan con mayor o menor rapidez con respecto al momento de la inyección, según la clase de insulina empleada. Con insulina ordinaria es lo corriente observarlos 2 a 4 horas después de la inyección; con la I-P-Zn e insulinas retardadas, entre 8, 12 y aun 16 horas. Gran importancia en el determinismo del accidente hipoglicémico tienen las comidas. Con insulina corriente puede observarse muy precozmente si la inyección se coloca antes que el individuo tome sus alimentos.

Los factores determinantes de la reacción hipoglicémica se resumen: 1.—Exceso de insulina. 2.—Escasez de alimentos. 3.—Excesos de ejercicio.

Se comprende fácilmente la importancia del primer punto: el hiperdosaje de insulina provoca un descenso de la glicemia mayor que el deseado; pero debemos hacer notar además que tiene una gran importancia la brusquedad de la desnivelación de la glicemia y, si bien es cierto que en general los accidentes no estallan sino cuando estas cifras son francamente inferiores a los valores normales, es decir, por debajo de 0,70 g de glucosa por litro de sangre, no es menos cierto también que pueden ser observa-

dos en toda su magnitud con cifras superiores a lo normal, lo que no puede explicarse sino por una brusca desnivelación de la glucosa de la sangre y de los tejidos. Así, uno de nuestros enfermos presentó una típica reacción hipoglicémica con cifras de glicemia de 3,50, en circunstancias que una hora antes su glicemia en ayunas era de 4,50 g.

La alimentación es otro factor de importancia. La falta absoluta de alimentos o la falta de absorción de los mismos por vómitos o por diarreas puede conducir al accidente hipoglicémico. También es importante anotar que la calidad de la dieta puede jugar un rol de interés. Las dietas pobres en carbohidratos, dificultando el almacenamiento de glicógeno en el hígado, favorecen la reacción hipoglicémica. Los mecanismos de regulación de la glicemia en estos casos se hacen a través de una acelerada glicogenólisis y, faltando este elemento, la insulina con más facilidad puede desencadenar el accidente. El organismo no dispone, en los casos de agotamiento de los depósitos de glicógeno de otro mecanismo para compensar la caída de la glicemia, sino de la gliconeogénesis a partir de albúminas y aun de grasas; pero esta fuente de abastecimiento de glucosa es más lenta en su entrega y no sirve en las circunstancias anotadas.

Por último, el ejercicio muscular, por el consumo de glicógeno y de glucosa, tiende a favorecer la reacción hipoglicémica. Las dietas de los diabéticos graves y las dosis de insulina necesarias para su control, deben calcularse siempre a base de una determinada actividad muscular. El aumento de ésta debe ser seguido de una disminución de la dosis de insulina. Así, entre los americanos es muy corriente evaluar una partida de golf en 5 U. I. de insulina. Si por circunstancias extraordinarias no se operan estas compensaciones, un excedente de la actividad muscular puede propender y bastar al estallido del accidente hipoglicémico.

Sintomatología.—Dividiremos la sintomatología de la reacción hipoglicémica en: síntomas generales, síntomas nerviosos y síntomas psíquicos.

1. **Síntomas generales.**—Los primeros síntomas de la crisis se anuncian por una sensación indefinible de malestar por parte del enfermo: temblor de las extremidades, de los labios y de la lengua; sensación de hambre, bostezos; diplopia; excitismo cardíaco, taquicardia y aun extrasístoles. La piel está húmeda y a medida que la reacción aumenta se desencadena una sudoración profusa. Hay midriasis; el enfermo se queja de cefaleas y debilidad muscular. Pueden presentarse vómitos pero no son frecuentes. Si hay ocasión de medir la presión arterial del enfermo, ésta se encuentra normal o ligeramente aumentada y del mismo modo puede comprobarse que la tensión del globo ocular no está modificada. Cuando la reacción ocurre durante el sueño, es frecuente que los pequeños síntomas no sean advertidos por el enfermo y que, debido a las perturbaciones de orden psíquico que describiremos más adelante, no quede ni siquiera el recuerdo del accidente. La sudoración de estos enfermos es característica y constituye uno de los más seguros síntomas para el diagnóstico, en especial para el diagnóstico diferencial con el coma diabético.

2. **Síntomas nerviosos.**—Los síntomas nerviosos se expresan por un estado de indiferencia o a veces de agitación con trastornos de la palabra, olvido de las ideas, obnubilación pasajera o prolongada. El enfermo, durante la conversación, se interrumpe, parece indiferente a las palabras que se le dirigen, se recupera momentáneamente y cae posteriormente en coma. Convulsiones de carácter clónico o epileptiformes, alucinaciones y movimientos automáticos pueden preceder al estado de estupor y de coma.

3. **Síntomas psíquicos.**—La pérdida de la conciencia puede ir seguida de un estupor de varios días de duración; la inconsciencia del enfermo en este período es más bien aparente; el enfermo comprende, pero es incapaz de expresarse. Todavía suelen presentarse estados de catatonía, lo mismo

que excitaciones de carácter histérico, ansiedad, depresión y aun crisis de agitación. La amnesia retrógrada es característica de estos estados.

Pronóstico.—Se registran casos de muerte por reacción hipoglicémica; pero éstos no son frecuentes. La gravedad no debe evaluarse por la cuantía de la hipoglicemia, sino más bien por su duración. Los casos de muerte que se han registrado corresponden a accidentes de larga duración. Más peligrosas son las reacciones hipoglicémicas en los cardíacos y especialmente en aquellos que padecen afecciones coronarias.

Tratamiento.—El tratamiento consiste en la administración de glucosa. Para los pequeños accidentes basta administrar 10 a 12 g de sacarosa disueltos en agua o en jugo de naranja. Es recomendable que el enfermo lleve siempre consigo algunos terrones de azúcar e instruirlo en su empleo en cuanto aparezcan los síntomas premonitorios. Para casos más graves y cuando el enfermo está inconsciente o sea imposible la administración de azúcar por la vía bucal, se dará la glucosa directamente en el torrente circulatorio. La respuesta a este tratamiento es inmediata. Los síntomas ceden rápidamente y el enfermo se recupera en pocos minutos. También es un recurso útil el empleo de la adrenalina a la dosis de 1 mg como término medio; pero la adrenalina no da los buenos resultados de la administración de glucosa, sino cuando existe suficiente cantidad de glicógeno en el hígado que pueda ser movilizado.

La reacción hipoglicémica que se produce con el empleo de la I-P-Zn o de las insulinas lentas en general, ofrece algunas diferencias. Desde luego, la que ya señalamos anteriormente, en lo que se refiere al momento de aparición con respecto a la inyección de I-P-Zn. Los enfermos que se la inyectan en las primeras horas de la mañana, presentan la reacción hipoglicémica en las últimas horas del día y los que se la inyectan en la tarde, la presentan durante la noche o primeras horas de la madrugada. No interviene en el desencadenamiento de estas reacciones hipoglicémicas de la I-P-Zn el factor desnivelación brusca, en razón del modo de actuar de esta insulina. En estos accidentes, las cifras de glicemia son siempre extraordinariamente bajas, a diferencia con lo que pasa en la reacción hipoglicémica de la insulina corriente. Más aun, podríamos decir que en la reacción hipoglicémica de la I-P-Zn existe constantemente un período de hipoglicemia asintomática, que no se expresa por molestia alguna y que el médico suele comprobar de un modo fortuito. Muchas veces hemos registrado glicemias de 0,70 y 0,60 g en enfermos que no presentaban molestias de ninguna especie. Si los síntomas aparecen, es porque existe ya un déficit absoluto de glucosa, con la consiguiente perturbación de las funciones del sistema nervioso. La otra característica de la reacción hipoglicémica de las insulinas lentas es su duración. El tratamiento, por consiguiente, debe prolongarse hasta la supresión total de los síntomas y hasta la obtención de cifras de glicemia aproximadamente normales. Muchas veces es necesario tratar a estos enfermos durante varias horas con glucosa en inyecciones y por la vía oral.

Como conclusión debemos decir que si bien es cierto que las reacciones hipoglicémicas son menos frecuentes con el empleo de la I-P-Zn, ellas son en cambio más graves, debido a su larga duración.

Coma diabético

Es la única verdadera complicación de la diabetes y constituye la terminación obligada de la diabetes grave no tratada.

Fuera del control adecuado, llega un momento en que el diabético es incapaz de metabolizar completamente la molécula de los ácidos grasos. Los productos anormales de la descomposición de los ácidos grasos se acu-

mulan en el cuerpo. Se forman ácido beta-oxibutírico, acetona y ácido diacético. Son los llamados cuerpos quetónicos. De éstos, una parte es excretada por la orina y otra neutralizada por amoníaco y también eliminada por la orina. Además el CO₂ es desplazado de los bicarbonatos del plasma por estos cuerpos quetónicos y a través de su efecto tampón, lo mismo que el de las proteínas sanguíneas, considerables cantidades de ácido son neutralizadas sin apreciable cambio en la concentración de iones hidrógeno en la sangre. Pero si cantidades crecientes de cuerpos quetónicos continúan acumulándose, una cierta proporción es excretada por la orina en forma de bases fijas, especialmente de sodio. Tal proceso lleva a una depleción del organismo en este elemento, es decir, a una hiponatremia y a una reducción de la concentración de electrólitos de todos los líquidos del organismo. Otra consecuencia de ello es la deshidratación con disminución de la volemia. El coma diabético es la resultante de la acidosis. El organismo puede soportar hasta cierto grado los cuerpos quetónicos en circulación y esto es lo que llamamos exclusivamente acidosis. El resultado final del proceso es el siguiente:

- 1.—Deshidratación y hemoconcentración.
- 2.—Hipocloremia.
- 3.—Disminución de la reserva alcalina, que es el elemento más característico.

Se está de acuerdo en hablar de coma diabético cuando existe la conjunción de estos dos elementos: 1.—Eliminación de cuerpos quetónicos por la orina, y 2.—Reducción de la reserva alcalina por debajo de 20 volúmenes por 100 cc. de sangre.

El cuadro clínico del coma es el de una complicación que estalla en general con pródromos; por algunas horas o días el enfermo tiene la sensación de malestar, de decaimiento y se comprueba ya la eliminación de cuerpos quetónicos por la orina. En el coma ya establecido son síntomas característicos la respiración de KUESMAUL, los trastornos gastro-intestinales, la insuficiencia circulatoria periférica, la deshidratación y el estupor. En este momento, la reserva alcalina está muy descendida (inferior a 20 volúmenes % de CO₂), las glicemias son altas, siendo de notar que las más altas hiperglicemias son las que se comprueban en este estado.

Las causas del coma diabético son: 1.—Excesos alimenticios, 2.—Falta de insulina, 3.—Infección.

En el diabético que sigue estrictamente las indicaciones, es esta última la causa habitual del estallido del coma. La infección significa disminución de la acción de la insulina y aumento del requerimiento.

El diagnóstico diferencial del coma diabético hay que hacerlo con la reacción hipoglicémica grave, con la hemorragia cerebral, la uremia, la meningitis, algunas intoxicaciones (barbitúrica y salicilato de sodio); pero lo más interesante es hacer el diagnóstico con la reacción hipoglicémica cuando se trata de un diabético que se encuentra en tratamiento insulínico. Desde luego hacemos presente que el coma diabético es una complicación que se anuncia con pródromos con algunos días de anticipación y que en cambio, la reacción hipoglicémica, sobre todo cuando es provocada por insulina ordinaria, se produce con brusquedad, destacándose algunos síntomas característicos, como los sudores, la cefalea, el hambre y la diplopia. En todo caso, puede tenerse una muy exacta información sobre este diagnóstico diferencial consultando el cuadro siguiente tomado de JOSLIN.

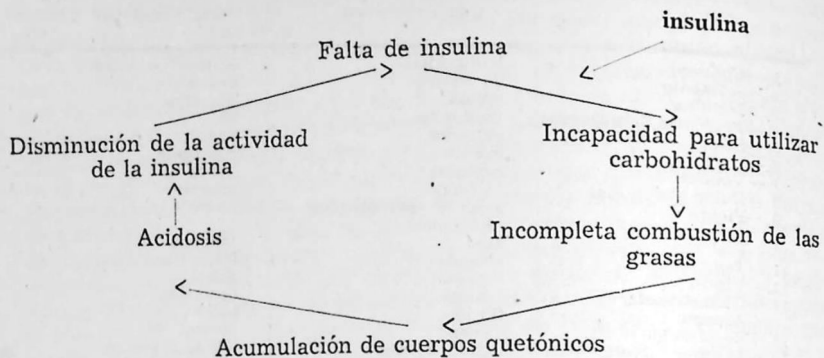
	Coma diabético	Shock insulínico
1.—Comienzo	lento (días)	brusco (minutos)
2.—Alimento	en exceso	escaso
3.—Insulina	escasa	excesiva
4.—Presencia de infección	frecuente	no
5.—Sed	extrema	ausente
6.—Hambre	ausente	frecuente
7.—Vómitos	comunes	raros
8.—Dolor abdominal	frecuente	ausente
9.—Fiebre	ausente (excepto con infecciones)	ausente
10.—Piel	seca	húmeda
11.—Temblor	ausente	frecuente
12.—Visión	borrosa	doble
13.—Globos oculares	blandos	normales
14.—Aspecto	florido	pálido
15.—Respiración	disnea	normal
16.—Presión arterial	tiende a caer	tiende a elevarse
17.—Estado mental	intranquilo, preocupado	apático, irritable, histérico.
18.—Inconsciencia	gradualmente progresiva	puede sobrevenir bruscamente
19.—Orina (glucosa)	positiva	negativa en la segunda muestra
20.—Orina (cuerpos quetónicos)	presentes	ausentes
21.—Glicemia	alta	baja
22.—Tratamiento específico	insulina, líquidos, sales	carbohidratos
23.—Respuesta al tratamiento.	gradual (horas)	rápida (minutos)

El pronóstico del coma diabético depende fundamentalmente de la edad del paciente, de la duración del coma y de la existencia de complicaciones. A medida que los años transcurren, la frecuencia del coma diabético disminuye, pero su gravedad aumenta considerablemente. La mortalidad del coma diabético es de 2-3 o/oo hasta los 20 años, sube en la tercera década de la vida a 8-11% y llega a 41-50% en enfermos de 60 años. La duración del coma proporciona también una información pronóstica; cuando se prolonga por más de 8 o 10 horas, debe considerarse el caso muy grave. Por último, naturalmente las complicaciones que desencadenan el coma, agravan el pronóstico, de acuerdo con su naturaleza.

Tratamiento.—El tratamiento del enfermo debe hacerse en el Hospital o en la Clínica. Hecho el diagnóstico y mientras se prepara su traslado, deben tomarse las primeras medidas, ordenando la administración de una cantidad importante de líquidos (hipodermocclisis de un litro de solución glucosalina, por ejemplo). Una vez hospitalizado y comprobado fehacientemente el diagnóstico, conocidas las cifras de glicemia y la reducción de la reserva alcalina, se inicia un tratamiento vigoroso con insulina.

Insulina.—La insulina hay que emplearla a grandes dosis con el objeto de romper el círculo vicioso del diabético en acidosis.

La reducida disponibilidad de insulina del diabético en acidosis, se hace más precaria aun porque la actividad de la insulina disponible disminuye extraordinariamente y el cuadro tiende espontáneamente a la agravación. Se empleará la insulina de acción rápida (insulina ordinaria) y a dosis que fluctúan entre 50 y 100 U. I., como primera dosis. En general se calcula 1 U. I. por k. de peso. Conjuntamente con inyectarla, se continúa en la rehidratación del enfermo por la administración continua de líquidos por las vías parenterales, subcutánea o intravenosa gota a gota de la solución fisiológica de cloruro de sodio y si se estima necesario se agrega solución hipertónica de cloruro de sodio. Con respecto a la administración de glucosa, puede decirse que ésta debe administrarse en forma de solución isotónica de glucosa cada vez que las cifras de la glicemia no sean extraor-



dinariamente altas, con el objeto de evitar posteriormente una reacción hipoglicémica. Pero no parece necesario administrarla cuando el diabético, como sucede en muchos casos, ofrece cifras de glicemia muy elevadas. Para precisar más, diremos que si el coma diabético se presenta con cifras de glicemia superiores a 6 g., es innecesaria la administración de glucosa.

La vía de administración de la insulina será la vía subcutánea, a menos que, estando muy seriamente comprometida la función circulatoria, haya que temer una defectuosa absorción y en tal caso se la administrará directamente por la vía endovenosa. Esta vía no puede constituir el método habitual, por cuanto es sabido que una parte de la insulina así administrada se pierde por la orina.

El control del enfermo deberá hacerse cada media hora, procediendo a determinar las modificaciones de la eliminación de cuerpos cetónicos por la orina y la glicemia. De acuerdo con estas informaciones, se renovarán las inyecciones de insulina, a igual dosis que la inicial si las condiciones se mantienen, a dosis menores, de 30 o 20 U. I. cada media hora si el enfermo manifiesta alguna mejoría y se prosigue así hasta la total desaparición de los cuerpos cetónicos y la reposición de las cifras de reserva alcalina por encima de 30 volúmenes %. Durante todo el tiempo se continuará administrando líquidos, se vigilará la circulación y se darán los analépticos que se estime indispensable.

Las dosis totales de insulina para obtener el control del coma fluctúan alrededor de 500 a 600 U. I. en el plazo de algunas horas.

Muy útil es proceder al lavado gástrico. Su importancia ha sido puesta en claro por BURGESS, SCOTT y IVY, a menos que el enfermo, como dice JOSLIN, esté in extremis. El lavado gástrico alivia la distensión abdominal, suprime el vómito y facilita la ulterior administración de líquidos por la vía oral.

Alcalinos.—Con alguna lógica se ha propuesto el empleo de alcalinos en el tratamiento de la acidosis diabética, particularmente del bicarbonato de sodio. En realidad no hay necesidad alguna de emplear estas sustancias, desde el momento en que la acidosis se controla eficazmente por procedimientos que ya hicieron sus pruebas: insulina a grandes dosis, administración liberal de líquidos y cloruro de sodio. La administración de alcalinos y de bicarbonato de sodio en especial, para que llegue a tener algún efecto sobre la reserva alcalina, debe hacerse a dosis extraordinariamente altas, que siempre ejercen efectos nocivos sobre el riñón, inhibiendo la diuresis y predisponiendo al edema. En un grupo de experiencias hechas en la Mayo Clinic por MAKER, se usaron los alcalinos en dosis de 25 a

40 g. Las conclusiones del trabajo aconsejan su empleo solamente en 1.—presencia de gran hiperpnea. 2.—reserva alcalina inferior a 10% y 3.—imposibilidad de elevar la reserva alcalina y persistencia del coma, a despecho del control de la glicemia.

Convalecencia.—Controlado el coma diabético, la convalecencia se hace rápidamente. Ya al día siguiente el enfermo está en condiciones de recibir una dieta blanda o sólida y dentro de 2 a 3 días se le puede colocar en una dieta regular de mantenimiento. La actividad de estos enfermos, sin embargo, debe ser limitada, debido a las grandes alteraciones que, aunque de un modo inaparente, se producen en todos los tejidos: en este período pueden observarse, debido al incremento progresivo de la sensibilidad a la insulina, accidentes hipoglicémicos. La reducción de las dosis de insulina empleadas debe hacerse bajo el control inmediato de las pruebas de glucosuria y de glicemia.

Poco a poco el enfermo va a la normalización de su régimen, en el sentido de la composición de la dieta y de su valor calórico. La insulina se reduce también paulatinamente, hasta volver a las condiciones anteriores al accidente, y por fin se hace el traspaso de la insulina ordinaria al tratamiento habitual con insulina retardada. La forma de hacer este traspaso es la siguiente: partiendo desde luego de la noción de que a dosis iguales por 24 horas la I-P-Zn tiene una mayor eficacia unidad por unidad, el reemplazo debe hacerse con una economía aproximada de un 20%; si el enfermo, por ejemplo, estaba bajo control con una fórmula 10-15-10-15 (50 U. I.) se la substituye en principio por 40 U. I. de I-P-Zn. Además, teniendo en cuenta que el total efecto del tratamiento con insulina retardada no se obtiene sino al cabo de algunos días por la acumulación de la acción, conviene que el traspaso se haga paulatinamente, ya que se trata siempre de diabetes graves. Así procedemos a inyectar el primer día la mitad de la dosis calculada como dosis basal, 20 U. I. de I-P-Zn, suplementándola con insulina ordinaria en la fórmula 0-15-0-10. Al día siguiente, 30 U. I. de I-P-Zn y 20 U. I. de insulina ordinaria en la fórmula 0-10-0-10 y al tercer día, por fin, 40 U. I. de I-P-Zn y supresión de la insulina corriente. Naturalmente que este es un simple esquema y cualquiera respuesta no satisfactoria, de acuerdo con las pruebas de glucosuria, lo alterarán en el sentido de la prolongación del traspaso, elevación o modificación de las dosis de cada uno de los componentes.

Ultimamente, FOWLEY, BENSLEY y RABINOWITCH, han propuesto un tratamiento del coma diabético, combinando grandes dosis de insulina de ambos tipos. Estos autores, en el Montreal General Hospital, aconsejan la inyección simultánea de 100 U. I. de insulina corriente por vía travenosa, 100 U. I. de insulina corriente y 200 U. I. de I-P-Zn por la vía subcutánea, con la administración consiguiente de grandes cantidades de hidratos de carbono; con tal método de tratamiento, en 26 enfermos hubo 6 fallecidos. Nos parece preferible ajustar las dosis y modificar la energía del tratamiento de acuerdo con la intensidad del coma.

ACETONURIA SIMPLE.—Es un síntoma prodrómico del coma pero suele encontrarse también en diabéticos con buen estado de salud. Comunque probado por primera vez, es difícil pronunciarse sobre su significación y debe naturalmente ser tratado con el rigor que requiere un síntoma que puede significar una amenaza de coma diabético. Se impone de inmediato la corrección de la dieta, la disminución importante de las grasas y la advertencia al enfermo de ceñirse estrictamente a las indicaciones. Comportarse igualmente la indicación de aumento de la dosis de insulina, sin cambio de la I-P-Zn cuando sea ésta la que se está empleando, y por último, el con-

trol, cada 24 horas del enfermo, hasta obtener la total desaparición de los cuerpos quetónicos.

Apreciación general sobre el tratamiento de la diabetes

El diabético, en el momento actual, dispone de recursos eficacísimos para el control de su enfermedad. Tiene por un lado las dietas, que en su composición cualitativa se aproximan bastante a la dieta del sujeto normal y le permiten, en consecuencia, perseverar en ellas sin la objeción de las antiguas dietas que al cabo de algún tiempo se hacían repugnantes e insoportables, y por otro dispone de la hormona indispensable, que actualmente se administra en forma más cómoda que al principio de la era insulínica y que para la gran mayoría de los diabéticos permite su control con una sola dosis de insulina retardada en las 24 horas. El diabético sin complicaciones puede y debe, hoy día, sentirse bien; si tal cosa no sucede, la responsabilidad es del médico. Un factor muy importante en la obtención de los mejores resultados, estriba en la educación del enfermo, la que debe iniciarse desde el primer contacto con su médico y debe llevarse adelante en cada nueva entrevista, hasta la total comprensión de su problema. Conviene, sobre todo, advertirle los peligros que entraña la enfermedad entregada a su libre curso, la aparición precoz de la arterioesclerosis, el riesgo de los accidentes acidóticos y de las complicaciones infecciosas, presentando al mismo tiempo el reverso de la medalla, esto es, las expectativas de vida que el enfermo tiene cuando las cosas se llevan en la forma adecuada. Prácticamente la expectativa de vida de un diabético de 40 años es la misma que la del sujeto sano a esa edad.

Sintetizamos los objetivos del tratamiento diciendo que ellos deben ser la supresión de las características diabéticas; pero supeditado este objetivo a la obtención de una sensación de bienestar y de salud que capacitan al enfermo para desempeñarse sin limitaciones en su actividad. Hay en estas líneas, como se comprende, algunos términos relativos. ¿Cuándo consideramos suficientemente dominadas las características de determinado enfermo? Cuándo las dietas calculadas pueden considerarse suficientes para abastecer a las necesidades metabólicas de estos enfermos? Cuál será la dosis y el momento oportuno de la administración de la insulina? Cuándo podrá el enfermo considerarse curado de su enfermedad?

Diagnosticada la diabetes, el tratamiento debe iniciarse cuanto antes, implantando la dieta que corresponda, según las normas que ya dimos. Si en una dieta hipocalórica, con la composición prevista, el enfermo no logra reducir las cifras de glicemia y las pérdidas de azúcar por la orina se mantienen con escasas diferencias, no hay duda alguna que es necesario complementar el tratamiento con insulina, la que se administrará en la forma de I-P-Zn. Las dosis deben ser lentamente progresivas, hasta obtener la reducción y desaparición de la glucosuria y un descenso importante de la glicemia. ¿Cuáles son las cifras aceptables en este sentido? Es un punto que todavía se presta a discusiones. No cabe duda alguna que no tiene importancia ni trascendencia de ninguna especie el que el enfermo continúe eliminando escasas cantidades de glucosa y que su glicemia se mantenga dentro de límites no superiores a 2 g. o/oo. Más aun, cuando el enfermo, con estas características, emplea cotidianamente dosis relativamente altas de insulina, estas cifras significan un verdadero margen de seguridad para el enfermo en el sentido de hacer menos posibles las reacciones hipoglicémicas. El enfermo así controlado puede estar seguro de que no se expone a las complicaciones de su enfermedad y que el objetivo fundamental de su tratamiento puede alcanzarlo sin tropiezos de ninguna especie. Hay quienes, sin embargo, son más exigentes en este sentido y no consi-

deran correcto el tratamiento mientras la glucosuria no desaparezca totalmente y las cifras de glicemia no alcancen los límites considerados como normales. Es claro que al extremar así las exigencias se obliga al enfermo a cumplir más estrictamente las prescripciones de su médico. Pero por otro lado es bien sabido que en algunos casos no sólo es difícil alcanzar tales resultados, sino que, propugnando por llegar a ellos, puede ocasionarse daño al enfermo con accidentes imprevistos. Sobre el momento de la administración de la I-P-Zn existen y existirán diferencias de apreciación. Para nosotros, como dijimos, es indiferente colocar la dosis en la mañana o en la tarde, y en lo que se refiere a las ventajas relativas de insulina ordinaria y de insulina cristalizada, puede decirse que en la práctica no hay diferencias.

El cálculo de la dieta, y aparejado con ello el de la posología de la insulina, debe hacerse fundamentalmente a base de las modificaciones del peso corporal del enfermo. Ya dijimos que la balanza es para el diabético más importante que el reactivo de FEHLING. El diabético obeso debe permanecer en una dieta de hiponutrición en tanto que su peso corporal no se reduzca hasta el peso ideal o ligeramente inferior. Una vez que esto se ha alcanzado, se enriquece la dieta, se aumenta su valor calórico a 25-30 o más calorías por k. de peso, si es necesario, deteniéndose en el justo límite en que se consigue una estabilidad ponderal y un suficiente aporte para las demandas energéticas. Más grave es el caso del diabético desnutrido, donde existe la obligación de alcanzar una recuperación de peso. El aumento de la dieta lleva aparejado un aumento de los requerimientos de insulina y se debe ir progresando así sucesivamente hasta colocar al enfermo en óptimas condiciones.

La gran masa de diabéticos debe continuar el tratamiento por toda su vida. La curación es un hecho excepcional. Diabetes recientes, de grado moderado o leve, suelen desaparecer; pero antes de aceptar la curación, es necesario controlar y juzgar de ella a través del comportamiento de las curvas de hiperglicemia provocada. El enfermo dentro de una dieta aproximadamente normal deberá tener una glicemia normal y ser aglucosúrico

Día	Glucosuria		Dieta en g				Insulina			
	%	g	glucidos	próteidos	lipidos	Calorías	Desayuno	Almuerzo	Té	Comida
1	50	150	120	60	70	1350	16 20	12	0	12
2	40	100	120	60	70	1350	20 0	10	0	10
3	30	60	120	70	80	1480	24 0	8	0	8
4	20	30	120	70	80	1480	28 0	8	0	8
5	10	15	130	80	90	1650	32 0	6	0	6
6	5	8	130	80	90	1650	36 0	10	0	0
7 y 8	0	0	140	90	100	1820	36 0	8	0	0
9	0	0	150	90	100	1840	32 0	8	0	0

16 = I - P - Zn

(no deberá presentar glucosuria postprandial y todavía la hiperglicemia provocada con 50 g. de glucosa deberá quedar dentro de límites normales). Sólo así puede aceptarse la curación de un enfermo.

Esquema de tratamiento en un caso de diabetes grave, con dieta, insulina corriente o cristalizada e I-P-Zn (adaptado de JOSLIN, *The Treatment of Diabetes Mellitus*, 1940). Suponemos un hombre de 35 a 40 años, con 1,74 metros de estatura. Su peso actual es solamente de 65 k. Su diabetes es relativamente reciente. Su peso standard es de 72 kilogramos:

(Ver la pág. anterior).
Glicemia en ayunas.—Primer día: 3 g. o/oo; al noveno día: 1,20 g. o/oo.
Las dosis suplementarias de insulina corriente o cristalizada que se agregan al almuerzo y a la comida en los primeros días deben ajustarse de acuerdo con la fórmula de BENEDICT.

BENEDICT	rojo	amarillo	verde
Unidades de insulina	$\frac{8}{8}$	$\frac{4}{4}$	$\frac{0}{0}$

2.—HIPERINSULINISMO

Los mismos síntomas provocados por una dosis excesiva de insulina pueden presentarse espontáneamente, constituyendo el hiperinsulinismo o síndrome de HARRIS. Este autor describió por primera vez el cuadro en 1924, como una forma de hipoglicemia no ligada al empleo de la insulina y caracterizado por ataques convulsivos con pérdida de la conciencia. En ocasiones, la autopsia reveló en estos enfermos un carcinoma de los islotes de LANGERHANS.

El verdadero hiperinsulinismo presupone un aumento del tejido insulínico y su tratamiento obliga a la ablación quirúrgica del adenoma o carcinoma. Pero es indudable que puede haber un hiperinsulinismo funcional, debido a causas extrapancreáticas. Es obvio señalar que la insuficiencia del lóbulo anterior de la hipófisis o de cualesquiera de las hormonas antagonistas de la insulina puede causar un relativo hiperinsulinismo.

Si el estudio del enfermo llega a permitir el diagnóstico seguro o muy probable de tumor del páncreas, el único tratamiento lógico es la intervención quirúrgica, tanto más cuanto que la naturaleza de este tumor es en muchos casos de carácter maligno.

El tratamiento médico para las demás formas se impone, aunque no siempre sus resultados son satisfactorios. Consiste simplemente en la administración de carbohidratos o, según la intensidad del ataque, la adopción de la pauta de tratamiento de la reacción hipoglicémica grave causada por la insulina.

TRATAMIENTO DE LAS ENFERMEDADES DEL TIMO

Fisiopatología

La función del timo es poco conocida. Con el objeto de esclarecer el problema se ha procedido a experimentar por timectomía o por administración de extracto de timo. Con la timectomía se demuestra que esta glándula no es esencial para la vida y que no siempre se producen detenciones o cambios del desarrollo en el animal joven. Los retardos del desarrollo óseo, lo mismo que los de la calcificación y de la consolidación de las fracturas, observados experimentalmente por algunos autores como consecuencia de la timectomía, no son resultados concluyentes, por no haber sido corroborados por otros.

La administración de timo en el alimento o las inyecciones de extractos han conducido igualmente a resultados contradictorios y de difícil in-

terpretación. GLANZMANN ha sugerido que el timo sea un órgano de almacenamiento de vitaminas, explicando en esta forma la aceleración del crecimiento que suele determinar la administración de grandes cantidades de timo. Se acepta que la dificultad deriva principalmente de la escasa purificación del material empleado y de las diferencias que existen entre los diversos tipos de extractos. Es interesante citar a este respecto los esfuerzos hechos por ASHER, quien desde 1930 ha trabajado con una sustancia extraída del timo, llamada timocrescina. Las reacciones químicas de esta sustancia demuestran que contiene péptidos y aminoácidos, azufre y posiblemente también cistina. La inyección de timocrescina produce un rápido crecimiento de los animales jóvenes y acelera el desarrollo sexual. La timocrescina ha demostrado antagonismo con la tiroxina, en lo que se refiere al crecimiento corporal. Esta acción estimulante de la timocrescina se obtiene sólo cuando se la emplea en varias generaciones sucesivamente. Los cambios humorales en las ratas inyectadas con timocrescina incluyen un aumento de la calcemia y de la fosfemia. A pesar de los claros y definitivos efectos de la timocrescina, dista mucho de ser inobjetable la existencia de una hormona tímica específica (GOLDZIEHER). Es más probable que en estos extractos el factor estimulante del crecimiento esté representado simplemente por la presencia de algunos aminoácidos.

Enfermedades del timo

GOLDZIEHER discute la significación patológica del timo, esquematizando los siguientes síndromes: 1.—Muerte tímica. 2.—Asma tímico. 3.—Constitución tímica del niño, con o sin asma. 4.—Hiperplasia tímica de la enfermedad de BASEDOW. 5.—Hiperplasia tímica o tumor en la miastenia grave. 6.—Tumor tímico en el síndrome de CUSHING.

1. **Muerte tímica.**—La posibilidad de la muerte tímica es innegable. Diversos casos, como los de KAUFFMANN, DUCROT, etc., indican que un timo grande puede en el niño comprimir la tráquea y causar la sofocación, pero este es un hecho excepcional y son muchos los casos autopsiados que han negado la hipótesis diagnóstica de la hiperplasia tímica. Así se explica el descrédito en que ha caído la llamada muerte tímica. Más probable, y seguramente más frecuente, es la comprobación de una hiperplasia tímica incidental y secundaria a la verdadera causa de muerte. Desde luego hay que señalar la frecuencia con que se asocian la hiperplasia del timo y la hiperplasia de las suprarrenales y especialmente del sistema cromafín; en tal circunstancia, la responsabilidad de la muerte por shock, narcosis o grandes esfuerzos físicos recae más bien sobre este último factor.

2. **Asma tímico.**—Este cuadro que con alguna frecuencia se diagnostica en los niños, sería explicado por la existencia de una vagotonía.

3. **Constitución tímica del niño.**—Entra a formar parte del estado que los pediatras llaman estado tímico-linfático: tumefacción de todos los ganglios, órganos y nódulos linfáticos (de la faringe y del intestino), esplenomegalia por hiperplasia linfática, timo grande, hiperplasia del corazón, hiperplasia del sistema cromafín, escaso desarrollo genital.

4. **Hiperplasia tímica de la enfermedad de BASEDOW.**—No es una entidad separada sino una manifestación de un fenómeno compensatorio directamente relacionado con los cambios que se operan en las suprarrenales.

5. **Hiperplasia y neoplasmas del timo en la miastenia grave.**—Son de gran interés, aunque por el momento no tengan una explicación satisfactoria. Muy probable es que los mismos desórdenes metabólicos que producen la miastenia, alteren también el timo y determinen su hiperplasia.

6. **Tumor tímico en el síndrome de CUSHING.**—Este tumor tímico está ligado también al compromiso de las suprarrenales.

Tratamiento

Los tratamientos de la hiperplasia del timo se reducen a la **ablación quirúrgica**, a la **radioterapia** y al **tratamiento general**. La cirugía del timo es un capítulo destinado al olvido, dice GOLDZIEHER. Solamente en el caso de un tumor en que la ablación sea técnicamente practicable y clínicamente diagnosticable se recurrirá a ella. Las indicaciones operatorias son ciertamente muy raras.

La sensibilidad del tejido tímico a los rayos X, hace apropiada la Radioterapia para reducir un exagerado tamaño de la glándula. La principal indicación de la Radioterapia es el asma tímico.

Los mejores resultados en el tratamiento de esta afección, sobre todo en la llamada constitución tímica, se obtienen con las dietas apropiadas. El consenso de los pediatras asigna a la dieta compuesta de verduras y frutas frescas, en combinación con carnes, los mejores éxitos; los excesos de hidratos de carbono y de líquidos son indeseables. La medicación cálcica con vitamina D, es una gran ayuda. El resto del tratamiento lo hace la vida al aire libre, el sol y los estimulante generales.

TRATAMIENTO DE LAS ENFERMEDADES DE LA GLANDULA PINEAL

La glándula pineal está relacionada con los cambios somáticos de la preadolescencia. En realidad ni la pinealectomía ni la administración de extractos pineales más o menos puros, han logrado demostrar en forma clara la intervención de esta glándula en el complejo endocrino. A través de estos trabajos experimentales sólo puede asignársele algún papel en el desarrollo de los órganos genitales. Más concluyentes son las informaciones clínicas, que han podido establecer definitivamente que la destrucción de la glándula pineal, por cualquier causa, acelera la pubertad y se acompaña de macrogenitalia. Este doble efecto sólo se observa en el sexo masculino. La interpretación de estos hechos es, sin embargo, discutible. Mientras que algunos creen que la maduración precoz de estos enfermos es debida a la eliminación de la función pineal, otros lo atribuyen a un hiperpinealismo y no pocos creen que se trata solamente de una modificación de la función del mesencéfalo.

Las manifestaciones clínicas de los tumores de la glándula pineal se expresan como síntomas neurológicos de vecindad y como manifestaciones endocrinas. Los primeros son los síntomas habituales de la hipertensión intracraneana, con atrofia óptica, parálisis oculares, ptosis palpebral bilateral. Otros síntomas frecuentes son la somnolencia, por compromiso de la región hipotalámica, la amnesia, la alteración de los centros térmicos y a veces obesidad. Los síntomas propiamente endocrinos se refieren a los macrogenitalismos y a la pubertad precoz.

Tratamiento.—La existencia de una lesión neoplásica de la glándula pineal indica el tratamiento quirúrgico. Tumores de la glándula pineal han sido operados con éxito en contadas ocasiones; la mortalidad es alta (75% o más).

HORMONAS GONADOTROPAS Y SEXUALES

Las funciones sexuales son la resultante de las funciones combinadas del lóbulo anterior de la hipófisis y de las gónadas por intermedio de sus respectivas hormonas, hormonas gonadótropas las primeras, hormonas sexuales las segundas.

Los trastornos y desórdenes más importantes que en la esfera de la función sexual se observan son las hipofunciones, que se llaman primarias o secundarias, según que se trate de una insuficiencia prevalente gonadal o pituitaria.

Para todas las demás alteraciones hormonales se ha descrito una fase de hiperfunción; existe un hiperinsulinismo, un hipertiroidismo, etc.; pero en lo que atañe a las gónadas, esta analogía desaparece, porque hasta el momento no existen condiciones clínicas que con seguridad representen un exceso de hormonas. Ciertos neoplasmas que pueden conducir a una perturbación de hiperfunción constituyen una excepción, que no refuta lo dicho.

LAS FUNCIONES SEXUALES EN LA MUJER

ADOLESCENCIA.—El término adolescencia se emplea para designar el período de desarrollo durante el cual se produce la diferenciación o maduración sexual. La adolescencia termina con la pubertad y el término menarquia designa el primer período de hemorragia fisiológica del útero. Estos fenómenos ocurren entre los 11 y 14 años y van acompañados de una serie de cambios somáticos que son característicos: aumento del peso, la voz cambia de tonalidad, cambian las medidas antropométricas, los genitales externos se desarrollan y se vascularizan, el útero crece rápidamente y pierde su aspecto infantil, modificándose la relación cervico-uterina, la vagina se desarrolla en profundidad y sus paredes adquieren rugosidades; el ovario igualmente aumenta de tamaño; la maduración folicular es más activa y eventualmente se produce ovulación y formación de cuerpo lúteo; el tiroides se hincha y puede desarrollarse un pequeño bocio; el esqueleto y, sobre todo, la pelvis se transforman igualmente en este período de maduración sexual; las mamas pasan al estado adulto y el desarrollo piloso que acompaña a todo el desenvolvimiento es característico.

La endocrinología de este período es la siguiente: bajo la influencia prolongada y cada vez mayor de la hipófisis por intermedio de sus hormonas gonadótropas, esto es, los factores H. E. F. y H. L., el ovario llega al estado adulto e inicia su actividad. Es cierto que la función estrógena del ovario comienza mucho antes, tal vez alrededor de los 7 años, y es responsable de los cambios somáticos y sexuales precoces que caracterizan la adolescencia; sin embargo, las cantidades de estrógenos son al principio muy pequeñas, sin llegar a producir un efecto particular sobre el endometrio; pero la producción de estrógenos aumenta paulatinamente por la influencia de la hipófisis hasta alcanzar un nivel suficiente para ejercer un efecto proliferativo sobre el endometrio. El ovario, que ha alcanzado la maduración sexual, responde en forma completa a las influencias de la hipófisis y esta respuesta está caracterizada por la ovulación y la formación de cuerpo lúteo. Este es el fenómeno que representa la iniciación de la madurez sexual. Sin embargo, hay que anotar que en este preciso momento todavía debe

hacerse una restricción al sentido de madurez completa, desde que este primer óvulo puede no resultar suficientemente maduro para la fertilización. La mayor importancia endocrina en este momento corresponde al ovario; pero la pituitaria es indispensable para la iniciación del ciclo ovárico y para que éste se complete. Una colaboración eficiente y armónica entre los dos factores glandulares es esencial para el mantenimiento de un equilibrio fisiológico, de orden químico, metabólico y nervioso.

CICLO MENSTRUAL.—Se designa por ciclo menstrual a la hemorragia periódica y los fenómenos que la preceden: ovulación, formación de cuerpo lúteo y cambios progesteronales del endometrio.

El ciclo menstrual puede dividirse en dos fases: 1) fase de desarrollo y crecimiento, y 2) fase de secreción. En sus relaciones hormonales, la primera fase se designa con el nombre de fase estrogénica. Esta fase termina con la ovulación y la fase siguiente corresponde a la preparación para el embarazo. Durante este tiempo, el cuerpo lúteo funciona como un órgano de secreción interna y su principio activo, la Progestina, produce la diferenciación específica requerida para la implantación, nutrición y protección del huevo fertilizado. Naturalmente, en este período la función estrogénica continúa. La fase en su conjunto se denomina fase progesteronal. Cuando la fertilización no tiene lugar, el ciclo termina con un período de secreción y se produce la fase menstrual.

En resumen, en la mujer adulta la sucesión de los fenómenos es la siguiente:

- 1.—Aumento periódico de la acción gonadótropa de la hipófisis, con activación del ovario, el que responde con
- 2.—Desarrollo del folículo, maduración y ovulación.
- 3.—El folículo ovárico produce estrógeno y después de su ruptura, el folículo vacío forma el cuerpo lúteo.
- 4.—Este, a su vez, secreta Progestina, además de estrógeno.

El ovario secreta estas dos hormonas: estrógeno, exclusivamente desde el 1.º al 13.º día; a partir de este momento comienza la secreción de Progestina y la secreción de estrógeno disminuye sin desaparecer totalmente. Por el torrente sanguíneo llegan ambas hormonas al útero, a las trompas, a la vagina y a las glándulas mamarias, que son los órganos efectores. Todo el proceso representa la aptitud de la mujer para cumplir con su función de reproducción.

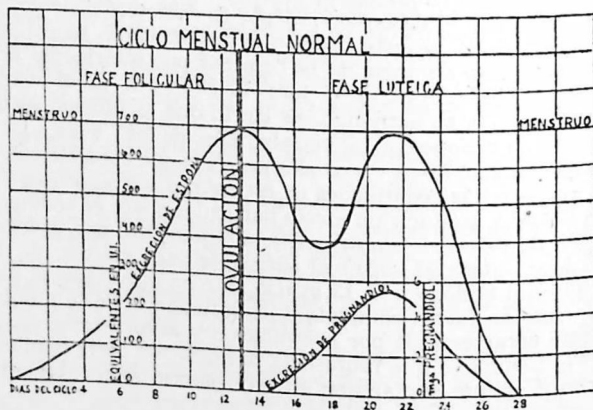


FIGURA N.º 26

En cuanto a la cantidad de hormonas producidas puede decirse que si bien se sabe con certeza de la variable producción de hormonas gonadótropas de la hipófisis y de los pequeños cambios histológicos que se pueden observar en la glándula durante el período menstrual, no se ha podido determinar con exactitud la modificación de la increción hormonal y en cuanto a las hormonas ováricas puede, a través de su eliminación urinaria, trazarse una curva que lleva la excreción de estrógeno de 200 a 700 U. I., y la excreción de Pregnanediol oscila en la segunda mitad del intermenstruo de cero a 5 mg. y fracción por día, como lo indica la figura N.º 26.

EMBARAZO.—La ovulación tiene lugar en la proximidad del 14.º día del intermenstruo y la fertilización se hace en los días que siguen. El óvulo fecundado llega al endometrio y tiene lugar su anidación en medio de un tremendo cambio hormonal. En este momento, las hormonas gonadótropas encontradas en la sangre y en la orina aumentan a niveles enormes con respecto a las tasas de las mismas hormonas en la mujer no embarazada. En este aumento de la excreción hormonal se basan las reacciones de ASCHHEIM-ZONDEK y de FRIEDMANN. Igualmente las cantidades de estrógeno aumentan progresivamente, tanto en la sangre como en la orina, a partir del segundo mes. Del mismo modo, un sostenido aumento de la Progesterona urinaria se observa, por lo menos hasta el quinto mes.

Esta verdadera descarga hormonal se expresa por diversos síntomas generales: aumento de tamaño del útero, desarrollo de las mamas, gran vascularización de la esfera genital y aceleración de las funciones endocrinas (de la hipófisis, del cuerpo tiroides, de las glándulas suprarrenales). La placenta se desarrolla y asume temporalmente el papel de una glándula de secreción interna —glándula progesteronal, como se la ha llamado— y produce una hormona semejante a la hormona gonadótropa hipofisaria (gonadotropinas coriónicas), hormonas estrógenas y progesteronales, asegurando de este modo el aprovisionamiento uterino y fetal en sus demandas de hormonas sexuales.

Con la expulsión del feto y de la placenta, esta situación regresa a un estado pregrávido: la producción de hormonas disminuye rápidamente e involucionan los cambios que se habían operado durante la gestación.

CLIMACTERIO.—El período de reproducción de la mujer es de 25 a 35 años. Terminado, sobreviene la involución sexual, cuya duración es variable, generalmente de algunos años. Esta regresión se caracteriza por la cesación de las menstruaciones y por los cambios atróficos del aparato genital; pero la libido puede persistir todavía por cierto tiempo.

El término climacterio es preferible al de menopausa para designar esta época. Este último significa simplemente cesación de la menstruación; pero en Clínica se suele llamar así el período que se extiende entre la última menstruación regular y su cesación completa. Es más apropiado el término climacterio, porque no involucra una limitación tan estricta, comprendiendo totalmente el período en que se operan los desequilibrios hormonales, que comienzan con la disminución de la actividad ovárica para terminar con su cesación completa, período que puede prolongarse por varios años.

Las más importantes alteraciones tienen lugar en el ovario y en la hipófisis. El ovario sufre una regresión de tipo degenerativo, y la hipófisis, alteraciones cualitativas y cuantitativas en su función endocrina. Las modificaciones funcionales del ovario consisten en una refractariedad progresivamente creciente a las influencias de los factores gonadótropos. El primer fracaso se manifiesta por la incapacidad de ovulación, que tiene como consecuencia la ausencia del fenómeno progesteronal, ya que el cuer-

po lúteo no se forma. Estos cambios pueden aun no tener expresión clínica y la hemorragia cíclica continuar porque los niveles de estrógeno son todavía suficientemente altos para producirla. Gradualmente, sin embargo, el ovario resulta incapaz de responder a la H. E. F. de la hipófisis y cesan las menstruaciones. Sin embargo, aun no puede hablarse de una cesación completa de la función ovárica; solamente puede decirse que las cantidades de hormona circulantes están por debajo del nivel que es necesario para mantener el ciclo menstrual. En este período aun se comprueba la eliminación de pequeñas cantidades de estrógeno por la orina, condición que en la mujer persiste durante varios años después de la última menstruación.

La hipófisis, por el contrario, se hipertrofia, aumentan sus células basófilas (SEVRINGHAUS), lo que se acompaña de un incremento en la producción de factores gonadótropos. Ya ZONDEK, en 1930, describió un aumento de la excreción urinaria de estos factores en la menopausa.

La hormonología del climacterio puede resumirse así:

- 1.—La actividad funcional del ovario se reduce progresivamente.
- 2.—El incremento de su refractariedad determina un aumento de las influencias gonadótropas de la hipófisis.
- 3.—El primer fracaso se refiere al desarrollo del cuerpo lúteo, que ya no se formará.
- 4.—En adelante cesan las influencias cíclicas de la Progesterona, como frenador de la producción de hormonas gonadótropas por la hipófisis.
- 5.—El ovario aun continúa respondiendo por cierto tiempo a la H. E. F. y la hemorragia menstrual se produce a intervalos regulares o irregulares.
- 6.—Después de un tiempo variable, las respuestas del ovario a las influencias gonadótropas disminuyen tanto que la hemorragia menstrual cesa.

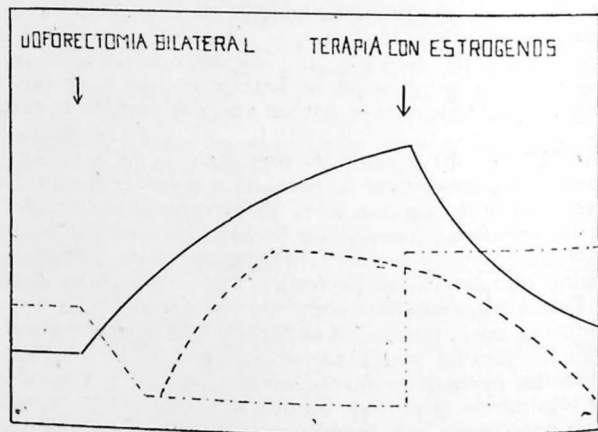


FIGURA N.º 27

Factores gonadótropos —————
Sintomatología - - - - -
Estrógenos

Como resultado tenemos que por la supresión de las influencias cíclicas de la Progesterona y más tarde de las influencias también cíclicas del estrógeno, la función gonadótropa de la hipófisis se altera cualitativa y

cuantitativamente (J. B. COLLIP). En lugar de ser, como antes, bifásica, produciendo alternativamente un estímulo folicular y un estímulo luteinizante, la función gonadótropa hipofisiaria se hace monofásica, persistiendo solamente la propiedad estimulante folicular. Además, perdida la influencia cíclica del ovario, la función gonadótropa de la hipófisis pierde también este carácter cíclico y se ejerce de un modo continuado en un nivel de hipersecreción. Estas alteraciones son especialmente notables en la menopausa precoz por castración. La hiperfunción hipofisiaria de este período determina no sólo un aumento de la secreción de factores gonadótropos, sino que también del factor tireótropo y, lo que es más importante todavía, del factor estimulante de la corteza suprarrenal; así se explica el aumento de la función andrógena, que es típica del climacterio. Los andrógenos asumen el control de la hiperfunción hipofisiaria, que en condiciones normales está a cargo de los esteroides ováricos. Tiende así a desaparecer el desequilibrio hormonal; pero esta estabilización obtenida por un aumento de los factores andrógenos, en reemplazo de los factores estrógenos, se expresa por la pérdida de la feminidad característica del climacterio.

HORMONAS GONADOTROPAS.—Las primeras sustancias gonadótropas ensayadas en Terapéutica fueron concentrados de orina de mujer embarazada, es decir, gonadotropinas coriónicas (A. P. L.: Anterior Pituitary-Like Hormone), de acción semejante a la hormona gonadótropa hipofisiaria.

La extracción de las verdaderas hormonas gonadótropas hipofisiarias se inicia con HIMSAW y FEWOLD, para ser continuada por COLLIP con diferentes métodos. Los extractos hipofisiarios contienen, además de otras hormonas, las dos sustancias gonadótropas, H. E. F. y H. L., en proporción variable. No existen métodos suficientemente exactos que permitan determinar cualitativamente el contenido de cada una de ellas y, en consecuencia, hay que emplearlas como simples mezclas, de composición relativamente variable. Es posible que dentro de poco se logre separar los factores gonadótropos hipofisiarios y anticipar con esto resultados terapéuticos superiores a los que hasta el momento se obtienen. Todos los extractos gonadótropos hipofisiarios contienen sustancias proteicas, que, aunque no peligrosas, ocasionan reacciones locales y a veces manifestaciones de carácter alérgico.

Este contenido proteico se ha reducido considerablemente en los preparados gonadótropos obtenidos del suero de yeguas preñadas. La hormona así obtenida no se identifica ni con la gonadotropina coriónica ni con las hormonas extraídas de la prehipófisis; sin embargo, sus efectos fisiológicos son muy próximos a los de las hormonas pituitarias y su acción puede ser señalada como típica en lo que se refiere al estímulo del ovario para ser señalada como típica en lo que se refiere al estímulo del ovario para la formación de cuerpo lúteo. El suero de yegua preñada (P. M. S.: Pregnant Mares Serum) contiene también dos hormonas como el extracto hipofisiario o, por lo menos, sus hormonas tienen los dos tipos de acciones. El bajo tenor proteico de las preparaciones comerciales hace que sean más apropiadas que los extractos hipofisiarios para la administración intravenosa de grandes dosis.

Señalamos en seguida brevemente las diferencias de acción de estas diversas sustancias gonadótropas obtenidas de la hipófisis, de la orina de mujer embarazada y del suero de yeguas preñadas.

Hormonas gonadótropas hipofisiarias.—Si se inyectan separadamente los factores hipofisiarios se obtienen los siguientes resultados: la H. E. F., inyectada en ratas hembras inmaduras, produce un aumento de tamaño del ovario con desarrollo de los folículos; pero aunque este tratamiento se continúe por más de 10 días, el crecimiento del ovario así obtenido es

limitado y progresa solamente a condición de administrar a continuación la H. L. o de dar desde el primer momento la hormona gonadótropa total, lo que prueba la existencia de una interacción sinérgica entre ellas. El efecto de la hormona gonadótropa es influenciado y modificado por el estrógeno que se produce en ese momento en el ovario; si se administra simultáneamente estrógeno con H. E. F., la luteinización tiene lugar más precozmente.

El cuerpo lúteo es una estructura efímera; pero en el animal hipofisectomizado puede persistir por varias semanas, lo que demuestra que la hipófisis, a la vez que tiene un papel estimulante en la formación del cuerpo lúteo, interviene también en su involución, posiblemente por intermedio del factor H. L., ya que la H. E. F. no afecta el cuerpo lúteo.

La reguación de la ovulación parece ser, pues, el resultado de la función armónica de ambos factores gonadótropos.

Hormonas gonadótropas del embarazo.—La acción de esta hormona es debida a dos factores, denominados por ASCHHEIM y ZONDEK Prolan A y Prolan B, que parecen corresponder respectivamente a los factores H. E. F. y H. L. de los preparados hipofisarios. Aunque en general los efectos de los Prolanes son los mismos que los de las hormonas hipofisarias, hay algunas diferencias: desde luego, sobre el ovario de un animal inmaduro el Prolan es menos eficaz. La función normal de esta hormona parece consistir en el mantenimiento del cuerpo lúteo del embarazo; sin embargo, en la mujer no embarazada provoca la atresia de los folículos de GRAAF y parece no estimular el ovario humano hacia la ovulación y hacia la formación de cuerpo lúteo. A esto viene a sumarse un interesante descubrimiento hecho últimamente, que se refiere a las gonadotropinas coriónicas, cual es el de estimular el descenso del testículo; la prueba está que se han ensayado con éxito en el tratamiento del criptorquidismo.

Gonadotropinas del suero de yeguas preñadas.—Fueron señaladas por COLL y HEART en 1930. Estas sustancias se producen sólo durante un corto período y alcanzan su mayor concentración al 70.º día de la gestación. No aparecen en momento alguno en la orina. Esta hormona semeja en todo al factor H. E. F. y como éste, produce desarrollo folicular y ovulación. Si se da en grandes dosis, sin embargo, la rápida maduración folicular no es seguida de ruptura y la luteinización tiene lugar sin ovulación. El factor gonadótropo del suero de yeguas preñadas tiene el mismo efecto que la hormona extraída de la orina de la mujer en el climacterio y ambas parecen identificarse con el factor H. E. F. hipofisario.

En lo que se refiere a su estructura, la molécula de la hormona extraída del suero de yeguas preñadas aparentemente es mayor, razón que se ha invocado para explicar la falta de eliminación renal (GOLDZIEHER).

Entre las influencias que interfieren en la acción de los factores gonadótropos, aparte de las ya citadas para los estrógenos, hay que hacer notar la potencialización de los efectos por la vitamina E y el manganeso, señalada por ORENT y MC COLLUM. Creemos que es de mucho interés el trabajo experimental de F. BRAVO sobre la acción combinada de hormonas gonadótropas y de agua mineral; concluye el autor que el efecto de las hormonas gonadótropas inyectadas conjuntamente con agua mineral de Pamínávida es 10 veces mayor que en combinación con suero fisiológico (página 109).

UNIDADES DE HORMONAS GONADOTROPAS (para la actividad de los factores gonadótropos extraídos de la orina de mujer embarazada:

“chorionic gonadotropin”).—Ya que estas sustancias no han sido aisladas químicamente, su titulación debe hacerse en unidades biológicas.

Se define la unidad como el equivalente a la actividad gonadótropa específica de 0,1 mg. de un preparado standard establecido por la Tercera Conferencia Internacional de Estandarización de Hormonas.

La actividad de un preparado se controla por la aparición de las modificaciones de tipo estral en el frotis vaginal de ratas impúberes y se considera positivo el resultado cuando se ha producido el celo en el 50% de los animales.

Unidad rata.—Es la cantidad total de factores gonadótropos obtenidos de la orina de la mujer embarazada y que inyectada en dosis fraccionadas por un período de 3 días en ratas hembras albinas de 26 días de edad, provoca la formación de cuerpo lúteo en un plazo de 96 a 100 horas en el 60% de las ratas tratadas.

COLLIP ha comprobado que el valor de ambas unidades es muy semejante si las sustancias se controlan a base del test de cornificación del epitelio vaginal de la rata inmadura.

MODO DE ADMINISTRACION Y DOSIS.—Se administran por la vía parenteral, intramuscular o subcutánea, a dosis de 100 a 2.000 U. I. La vía oral es inapropiada, porque, tratándose de sustancias hidrosolubles y muy lábiles a la temperatura del cuerpo, se destruyen rápidamente en el tubo digestivo; se ha comprobado que la administración oral es 700 veces menos activa, por lo que el procedimiento es absolutamente antieconómico.

El estudio de la eliminación urinaria de pacientes tratados con sustancias gonadótropas indica que una gran proporción del material inyectado se destruye. ZONDEK pudo recuperar en la orina solamente un 10% de la cantidad inyectada.

INDICACIONES GENERALES DE LAS HORMONAS GONADOTROPAS.—Están indicadas en la metropatía hemorrágica, en la hiperplasia quística glandular del endometrio, en la amenorrea secundaria, en la criptorquidia. En la iniciación de la menopausa se aconseja, a base de las modificaciones de la función hipofisaria que determinan, también su administración.

Preparados comerciales:

1.—GONADOTROPINAS CORIONICAS (obtenidas de la orina de mujeres embarazadas).

Apidina (Antuitrin S.). Parke Davis & Co. Frascos de 10 cc. con 100 y 500 unidades rata por cc.

A. P. L. Ayerst, Mc Kenna & Harrison. Frascos de 5 y 10 cc. con 500 unidades rata por cc.

Entromone. Endo Products. Frascos de 10 cc. con 125 y 500 unidades rata por cc.

Follutein. Squibb. Ampolletas con 500, 1000 y 5000 U. I. En el momento del uso conviene diluirlas con suero fisiológico.

Korotron. Winthrop. Ampolletas con 100, 500, 1000 y 5000 unidades rata, de la hormona en polvo.

Pregnyl. Roche-Organon. Ampolletas con 100 y 500 unidades rata.

Prolan. Bayer. Ampolletas con 100, 500 y 2000 unidades rata.

2.—HORMONA GONADOTROPA DE SUERO DE YEGUAS PREÑADAS.

Gonadogen. The Upjohn Co. Obtenida por el método de CATLAND y NELSON. Ampolletas con 10 y 20 unidades rata de la hormona en polvo, para ser disuelta en suero fisiológico.

3.—HORMONA GONADOTROPA HIPOFISIARIA.

Factor Gonadótropo. Armour. Frascos de 10 cc. con 300 unidades rata por cc.

Factor Gonadótropo. Ayerst, Mc Kenna & Harrison. Frascos con 300 unidades rata por cc.

Prephysin. Chappel. Frascos de 5 cc. con 100 y 400 unidades rata por cc.

Gynatrin. Searle. Frascos de 5 y 15 cc. con 100 unidades rata por cc.

Fisiología del ovario

El ovario posee varias funciones, consistiendo la primera y más importante en la formación de huevos. Filogenéticamente, como lo comprueba ALLEN, esta fué la primera función del ovario y es posiblemente la única en las especies inferiores. La producción de huevos en el ovario de los mamíferos involucra cambios lentos y continuos de su estructura. Los folículos crecen, ovulan y se transforman en cuerpo lúteo, el cual funciona por un breve período para involucionar y desintegrarse después. La ovulación puede ser comparada a un proceso de lenta ebullición, en el cual las burbujas (folículos) que se forman en la superficie —y no en el fondo—, a fuerza de crecer, afloran y, por fin, se rompen en contacto con el aire. Es el momento de la ovulación. Pero naturalmente, muchos folículos mueren antes de llegar a la maduración; habitualmente la mortalidad de los huevos en el ovario es extraordinariamente alta.

La segunda función del ovario es la producción de hormonas, de las cuales va a depender fundamentalmente el ciclo sexual, tanto en su fase de estro como en su fase menstrual. La sustancia estrógena ovárica es la hormona esencialmente responsable de estos ciclos en la hembra no preñada, mientras que la hormona del cuerpo lúteo es solamente un factor suplementario, cuya acción es en parte sinérgica y en parte antagónica a la hormona estrógena. Es lo más probable que la secreción del ovario sea una mezcla de sustancias estrógenas, de progesterona y aun de una pequeña cantidad de sustancias andrógenas, que sufre intensificaciones por la generación periódica de folículos y de cuerpos amarillos.

Cuando el folículo alcanza cierto tamaño comienza a formarse el llamado licor folicular. Este licor folicular contiene estrógeno, por lo que se considera que el folículo es normalmente la fuente primitiva del estrógeno. Sin embargo, otros tejidos del ovario pueden también secretar estrógeno y se cita la granulosa y la teca intersticial o lútea; pero es, a pesar de esto, probable que el epitelio folicular sea la fuente primitiva y normal de esta hormona. Aun más, hay actualmente antecedentes suficientemente fundamentados para poder aceptar la secreción de hormona estrógena, lo mismo que de gonadotropinas, en el tejido placentario e incluso en el corion, cuando la placenta todavía no se ha formado; esto ha sido comprobado en la yegua. Las hormonas excretadas durante el embarazo son preferentemente de origen fetal, ya que durante este período la función endocrina del ovario está suplantada hasta cierto punto por las membranas fetales y por la placenta.

La Progesterona es la hormona del cuerpo lúteo; pero se sabe que ella comienza a ser secretada por el folículo ya algunas horas antes de la ovulación. La línea divisoria entre función folicular y lútea se marcó hasta hace poco tiempo en el momento de la ovulación; pero actualmente podemos afirmar de un modo definitivo, basándonos en los trabajos de ALLEN, que la secreción folicular puede comenzar a cambiar hacia el tipo lúteo aun antes de la ovulación.

SUSTANCIAS ESTROGENAS.—Son las sustancias que producen en la hembra no preñada los característicos cambios del estro en la vagina y en el útero. Dijimos ya que la fuente primitiva y natural de las sustancias estrógenas era el líquido folicular, pero que en circunstancias especiales, como el embarazo, se producen también en otros tejidos. Nos referiremos ahora a la naturaleza química de estas sustancias, a sus efectos y a las diversas fuentes de obtención.

COMPOSICION QUIMICA DE LAS SUSTANCIAS ESTROGENAS.

—Damos a continuación un breve resumen sobre este asunto, tomado del magnífico trabajo de DOISY.

De acuerdo con un sistema de nomenclatura propuesto por un grupo de investigadores, la sustancia madre es un hidrocarburo saturado que se llama **Estrano**; su forma no saturada, de la cual directamente derivan los estrógenos naturales es el **1,3,5-estratrieno**.

El primer estrógeno natural aislado en forma pura en 1929 de la orina de mujeres embarazadas y posteriormente en forma cristalizada de la orina de yeguas preñadas, ha sido llamado **Theelin** por DOISY y su fórmula estructural corresponde al 3, hidroxí-17, queto \triangle 1,3,5-estratrieno. Por conveniencia, este cuerpo se ha llamado también **Estrona** y el Council on Pharmacy and Chemistry reconoce como nombres no propietarios los de Estrona y de Theelin. Se le ha llamado también **Foliculina** Klein. Ha sido encontrado en la orina de potros, en la placenta humana, en las glándulas suprarenales y en la orina de perros. La forma conjugada, el sulfato de estrona, fué aislada de la orina de yeguas.

Estriol o Theclol.—Es el \triangle 1,3,5-estratrien-3,16,17-triol. Se obtiene de la orina de yeguas embarazadas, del tejido placentario humano (BRAUN, 1930) y de la infusión de hojas de sauce. Una forma conjugada, el estriol-glicuronido ha sido aislado en forma cristalizada de la orina de la mujer embarazada.

Las relaciones entre Estriol y Estrona se establecen por conversión del primero en el segundo, por deshidratación.

Estradiol o Dihydrotheelin.—Es el \triangle 1,3,5-estratrien 3,17-diol. Se obtiene por reducción de la estrona, en dos formas isoméricas debido a la asimetría del átomo de C en 17. La forma alfa del compuesto ha sido aislada del ovario, de la orina de yeguas preñadas, de la orina de la mujer embarazada y aun de la placenta humana. La forma beta se ha encontrado en la orina de yeguas.

En 1932 se logra obtener de la orina de yeguas embarazadas tres nuevos estrógenos naturales, que se conocen con los nombres de **Equilin**, **Hippulin** y **Equilenin**.

La síntesis de Equilenin obtenida por BACHMANN, constituye uno de los más grandes progresos en el campo de las hormonas sexuales. Aunque anteriormente ya habían tenido lugar algunas síntesis parciales de Progesterona y de andrógenos, la preparación de Equilenin fué la primera síntesis total de una hormona sexual. Diversos otros compuestos con propiedades estrógenas han sido sintetizados posteriormente hasta llegar, con DODDS, al **Stilbestrol** (4:4 dihidroxiestilbeno) y al **Diethylstilbestrol** (4:4 dihidroxí-alfa,beta-diethylstilbeno) (nomenclatura del Council on Pharmacy and Chemistry y al **Hexestrol**, cuyas potencias estrógenas son de la misma magnitud que las de la estrona, y como los estrógenos naturales, el Stilbestrol y el Hexestrol tienen propiedades fenólicas.

PROPIEDADES QUIMICAS Y FISICAS DE LOS ESTROGENOS NATURALES.—Ya que solamente los estrógenos naturales son cuerpos fenólicos (porque el hidroxilo colocado en 3 está unido a un carbono que forma parte de un anillo de estructura aromática, A), careciendo de esta propiedad las restantes hormonas sexuales, aquellos pueden separarse fácilmente por su solubilidad en el agua alcoholizada y por su insolubilidad relativa en el éter de petróleo.

Los sitios de posibles sustituciones son los átomos de carbono 3 y 17, siendo el primero un hidroxilo fenólico y el segundo un carbonilo (Estroniol) o un alcohol secundario (Estriol). Por su estructura fenólica, los es-

trógenos dan una reacción coloreada con el reactivo de MILLON. A su vez, la forma quetónica (Estrona) se distingue de las no quetónicas, empleando el reactivo de LEGAL.

REACCIONES BIOLÓGICAS DE LOS ESTROGENOS.—Desde los primeros trabajos, hechos en ratas castradas, se vió que las inyecciones de estrógenos producían desarrollo del epitelio vaginal (su espesor aumentaba de 2 a 15 células aproximadamente) y que la otra respuesta típica era la aparición de células cornificadas en la misma mucosa, fenómenos que han servido para la titulación de los estrógenos (test o reacción vaginal de ALLEN y DOISY, 1923). Por otro lado, el conocimiento de la acción de las sustancias estrógenas a través del frotis vaginal deriva del estudio del ciclo sexual de la mujer y ha servido de base a algunos tratamientos. Bástenos citar la terapia de la vaginitis gonocócica de las niñas prepuberales con sustancias estrógenas, que se basa en el desarrollo del epitelio vaginal con depósito de glicógeno y acidificación de la secreción, que se obtiene en esta forma; las biopsias han demostrado el enorme desarrollo que puede obtenerse con una medicación con estrógenos.

Sobre el útero y las trompas, las inyecciones de estrógeno producen multiplicación de las células epiteliales y de las capas musculares, lo mismo que de las glándulas, aumentando la secreción contenida en su lumen. La administración de estos compuestos produce modificaciones del útero en todo semejantes a las del estro normal. Por lo tanto, podemos concluir que la estrona cristalizada es la sustancia responsable del desarrollo y de la hiperplasia del útero y de las trompas que se observa durante el ciclo estro de la rata y de la laucha. El aumento de peso del útero consecutivo a la administración de estrógeno, ha sido empleado para titular la potencia de estas sustancias antes de la introducción del test vaginal.

Los estrógenos estimulan el desarrollo de la glándula mamaria, tanto de los conductos como de los alvéolos. El desarrollo del cáncer mamario en razas de lauchas que habitualmente presentan este tumor se previene por la ooforectomía.

Se puede sintetizar el efecto fisiológico de los estrógenos en la forma siguiente:

- 1.—Estimulan el desarrollo del aparato genital femenino y de las glándulas mamarias.
- 2.—Estimulan el desarrollo premenstrual y la regeneración postmenstrual del endometrio.
- 3.—Estimulan la motilidad uterina.
- 4.—Actúan sobre la hipófisis impidiendo la aparición de las llamadas "células de castración".
- 5.—Tienen en los animales castrados la acción que normalmente el ovario ejerce sobre el metabolismo general.

TITULACION DE LOS ESTROGENOS.—La U. I. de Estrona se define como la actividad estrógena específica de 0,1 gama de la preparación standard de estrona.

La U. I. de benzoato de Estrona (unidad benzoica, U. B.) se define como la actividad de 0,1 gama de monobenzoato de Estradiol.

Unidad rata (ALLEN y DOISY): equivalente a 10 U. I. de estrona.

Aunque la Comisión Permanente de Estandarización Biológica de la Liga de las Naciones en su última reunión estableció la unidad para el benzoato de Estrona, se estampó la opinión por los participantes de que "tan rápidamente como fuera posible la preparación de hormonas productoras del estro, debería ser limitada su titulación a los productos puros de las

diferentes formas de la hormona o a sus derivados químicamente definidos o a mezclas de ellos, de manera que la actividad pudiera ser indicada en pesos exactos para que las unidades biológicas puedan ser abandonadas".

Por el momento sólo pueden suministrarse dos standard, el de la estrona y el del monobenzoato de alfa-estradiol; los miembros de la Comisión establecen que las preparaciones de Estrona únicamente pueden ser controladas satisfactoriamente con el etalón de Estrona y los ésteres, solamente con el etalón de monobenzoato de alfa-estradiol.

Para hacer ver las diferencias entre estas dos sustancias y el por qué de esta decisión, anotamos los siguientes datos: en solución oleosa administrada en una sola inyección, la estrona es 266 veces más potente que el monobenzoato de alfa-estradiol; en cambio si se inyectan las mismas sustancias en solución acuosa en 4 dosis a intervalos de 12 horas, la estrona es sólo 4 veces más potente que el monobenzoato de alfa-estradiol. Luego depende del solvente y del fraccionamiento de la dosis el que la estrona sea 266 o 4 veces más potente que el monobenzoato de alfa-estradiol.

La comparación entre la actividad del Stilbestrol y derivados y la del monobenzoato de alfa-estradiol da lo siguiente:

- a) en inyecciones:
 - 2,5 mg. de dipropionato de dietilstilbestrol o
 - 3,75 " " diacetato de dietilstilbestrol o
 - 2,5 " " dietilstilbestrol
 equivalen a
 - 5 " " benzoato de estradiol (50.000 U. I. benzoicas)
- b) por vía oral:
 - 0,05 mg. de dietilstilbestrol equivalen a 1000 U. I. benzoicas.

METABOLISMO DE LOS ESTROGENOS.—Los estrógenos naturales son menos activos cuando se administran por la vía oral que por la vía parenteral, lo que parece no ser debido a un defecto de la absorción sino más bien a una rápida destrucción por el hígado. De los estrógenos naturales, se considera que el Estriol es el más activo al ser administrado por la vía oral.

Al ser administrados por la vía oral, sólo una pequeña proporción puede recuperarse de los tejidos y de la orina, porque las sustancias sufren fenómenos de oxidación y de reducción, sobre todo en la porción fenólica de la molécula —anillo A— que es poco resistente a la oxidación.

En la orina de la mujer no embarazada, MARKER ha encontrado dos formas inactivas de estrógeno, el Estranediol A y el Estranediol B.

Varios trabajos indican que la Progesterona influye en el metabolismo de los estrógenos: si previamente se ha inyectado Progesterona puede no recuperarse una mayor proporción del estrógeno inyectado. En estas condiciones, una mayor cantidad de Estrona y de Estradiol se convierte en estranediol. Si se procede a la histerectomía, estas modificaciones no tienen lugar, lo que puede indicar que el útero tiene un rol importante en estos procesos metabólicos.

Estrógenos artificiales.—Los restringidos éxitos obtenidos por la química en la preparación sintética de estrógenos naturales condujo a la preparación de sustancias estrógenas artificiales, esto es, de sustancias extrañas al organismo. El alto costo de los preparados naturales, como asimismo una escasa actividad al ser administrados por la vía oral, fueron los alicientes para la preparación de estas nuevas sustancias. DODDS y sus colaboradores anunciaron en 1938 la síntesis de un estrógeno activo, el Dietilstilbestrol, que es un derivado del estilbena, por lo que no tiene parentesco alguno con los esteroides y es totalmente extraño a la economía humana.

El acetato y el propionato de Stilbestrol tienen propiedades estrógenas potentes, aun al ser administrados por la vía oral y se absorben más lentamente cuando se dan por la vía parenteral.

Acción biológica.—Desde las primeras investigaciones de DODDS ha quedado en claro que el 4:4-dihidroxi-alfa,beta-dietilstilbeno tiene cualitativamente la misma acción que las hormonas femeninas naturales. En particular se puede demostrar la actividad estrógena del Stilbestrol en los roedores, en que equivale a la de la Estrona, siendo tal vez más potente que la Estrona cristalizada, ya que, empleando dosis iguales de Estrona y de Stilbestrol, la duración del estro provocado es mayor para este último. Los ésteres de la hormona natural ejercen un efecto más potente que la Estrona cristalizada, ya que, empleando dosis iguales la duración del estro provocado es mayor para los primeros. Como los ésteres de la hormona natural, también el Stilbestrol ejerce un efecto más prolongado que la Estrona pura y su actividad puede compararse a la de aquéllos; sin embargo, aún en estas condiciones la acción del Stilbestrol es aún más prolongada, lo que explica que la influencia trófica del Stilbestrol sobre órganos como el útero sea más marcada que la de las hormonas naturales.

Con la administración conjunta —sucesiva— de Stilbestrol y Progesterona puede provocarse la fase secretoria del endometrio, de carácter absolutamente normal, es decir, con el estrógeno artificial se logra la transformación prostestacional del epitelio uterino, a la que sigue una fase lútea normal.

MODO DE ADMINISTRACION Y DOSIS.—Los estrógenos se pueden administrar por las más diversas vías. Hasta hace algún tiempo se pensó que la prescripción por la vía oral podría garantizar un éxito terapéutico. Diversas modificaciones de la actividad farmacológica de los preparados, especialmente de los estrógenos naturales, obtenidas por medio de la esterificación, han permitido disponer de sustancias estrógenas con marcado efecto por la vía oral. Los estrógenos son activos por las vías subcutánea, intramuscular, intravenosa, oral, vaginal, nasal y cutánea. Pero es necesario agregar que la actividad de estos principios mejora fraccionando las dosis y empleando las soluciones aceitosas con el propósito de retardar su absorción, al ser inyectadas por la vía intramuscular o subcutánea; la prolongada actividad de algunos ésteres, como del benzoato de Estradiol, está relacionada seguramente con un retardo de la absorción, ya que este efecto no se obtiene al inyectarlo por la vía intravenosa. La actividad de los estrógenos naturales administrados por la vía oral es considerablemente menor que por la vía parenteral; el Estriol es considerado generalmente como el más potente para esta vía, pero en todo caso es superado grandemente en este sentido por el Stilbestrol.

Los requerimientos diarios de esta hormona en la mujer adulta se calculan en 250 U. rata, porque una inyección de 1.000 U. rata es capaz de mantener en cifras normales el nivel sanguíneo de estrógeno por un período de 4 días. Por esto, la inyección diaria de 500 U. rata sería en la práctica necesaria para obtener el aprovisionamiento mínimo, tomando en cuenta las pérdidas por excreción urinaria.

La posología, como se deduce de esta noción, oscila entre dosis inferiores a las anotadas, 100 U. rata diarias, por ejemplo, para los casos de pequeño déficit hormonal, y dosis de 5.000 y 10.000 U. rata en algunos casos particulares que después se indicarán.

Con respecto al momento de la administración en el ciclo menstrual, debe siempre tratarse de reproducir la forma fisiológica de las secreciones ováricas y si bien es cierto que la producción de estrógenos abarca todo

el período del intermenstruo, el efecto farmacológico se ejerce preferentemente en la primera mitad, es decir, hasta el instante de la ovulación.

Cada vez que se desea hacer una Terapéutica a altas dosis con sustancias estrógenas, se emplearán las vías subcutánea o intramuscular y se elegirán los productos esterificados de la hormona natural o el Stilbestrol. De acuerdo con la duración de los efectos de cada uno de ellos, las inyecciones se renovarán dentro del periodo apropiado, de 4 a 5 días, hasta completar la dosis total requerida o hasta alcanzar los efectos terapéuticos deseados.

Para complementar la terapéutica así iniciada o para corregir trastornos menos intensos, la vía oral es apropiada, usando para ella de preferencia los estrógenos artificiales, por las razones ya anotadas.

La vía cutánea, empleando los ungüentos a base de estrógenos, está indicada en el tratamiento de las afecciones cutáneas ligadas a un déficit de estrona, tales como el prurito vulvar, dermatitis, etc.

Por último, la aplicación vaginal, en forma de óvulos, bujías, se reserva para los casos en que se trate de obtener una modificación del epitelio vaginal, con el objeto de combatir la infección gonocócica de las niñas.

ACCIDENTES E INCIDENTES.—Nos referimos separadamente a los inconvenientes que eventualmente puede tener un hiperdosaje de sustancias estrógenas y a los incidentes que con cierta frecuencia se observan con el empleo de los estrógenos artificiales:

Efecto de las grandes dosis.—ZONDEK ha estudiado detenidamente los efectos que pueden observarse por la administración prolongada de grandes dosis de Estrona. Las conclusiones a que el autor ha llegado son las siguientes:

a) El ciclo ovárico normal de la mujer puede ser inhibido por el estrógeno. La menstruación se posterga entre 7 y 70 días, produciéndose así una amenorrea artificial. La dosis necesaria para alcanzar tales resultados es de por lo menos 70.000 U. I.

b) La inhibición de la menstruación se produce por bloqueo de la secreción gonadótropa de la hipófisis; de este modo la formación del cuerpo lúteo y la producción de Progesterona quedan suprimidas. Como consecuencia de esto, la mucosa uterina no se desarrolla, falta su transformación prostestacional y no se produce glicógeno (inhibición de la segunda fase generativa).

c) Dosis de estrógeno mayores de 600.000 U. I. pueden provocar una reacción de hiperplasia quística glandular del endometrio, debido al efecto local de la hormona.

d) Con dosis fenomenales, 6.000.000 U. I. administradas en un período de 60 días, se impide la maduración del folículo y la formación del cuerpo lúteo, a tal punto que el ovario aparece con el aspecto de el de una mujer senil (inhibición de la primera y segunda fase generativa). En otras palabras, el estrógeno es capaz de producir la castración funcional y la esterilización hormonal.

e) Las glándulas cervicales reaccionan al estrógeno con una marcada hiperplasia.

f) La administración de 1.400.000 U. I. de benzoato de Estradiol en un período de 28 días no produce cambio alguno en el cuello. La administración de 6.000.000 U. I. en un plazo de 60 días conduce a la formación de una erosión del cuello, producida por irritación hormonal.

g) Aun las dosis extraordinariamente grandes de estrógeno no producen cambios de tipo carcinomatoso en el útero.

h) La reacción de la antehipófisis a la administración de 6.000.000 U. I.

de benzoato de Estradiol consiste en una marcada hiperplasia de las células eosinófilas (adenoma), que llegan a ocupar la mitad de ella.

i) Las otras glándulas endocrinas no revelan modificaciones.

Accidentes tóxicos debidos a los estrógenos artificiales (Stilbestrol).— A diferencia de los estrógenos naturales, el Stilbestrol produce síntomas tóxicos en el 5 a 80% de los pacientes tratados. Estos síntomas, que se producen en la misma forma cualquiera que sea la vía de administración empleada, son: náuseas, vómitos, diarreas, dolores al hipogastrio y al abdomen en general, laxitud, reacciones cutáneas y aun alteraciones psíquicas. Los más frecuentes son los dos primeros.

Es indudable que, aparte de ciertas variaciones individuales, hay una relación entre la dosis de Stilbestrol administrada y la frecuencia de los síntomas tóxicos. Así, por ejemplo, la inyección de 2 mg. de Stilbestrol cada cuatro días provoca náuseas, vómitos, malestar general y dolores abdominales en el 52,4% de los casos; la misma dosis dada por vía oral, en que la actividad del medicamento disminuye algo, provoca los mismos accidentes solo en el 22,1% (MAZER).

Sin embargo, el Stilbestrol puede ser administrado casi sin inconvenientes a dosis que no excedan a 0,5 mg. por día por la vía oral o en cantidades equivalentes en inyecciones colocadas cada 4 días. En estas condiciones la frecuencia de los accidentes es sólo del 3%.

Las grandes dosis de Stilbestrol producen indudablemente los mismos efectos que las dosis correspondientes de estrógenos naturales, pero a ellos se agregan algunos fenómenos que indican claramente la mayor toxicidad, aparte de su efecto farmacológico específico. Así, en la rata y en la coneja, la administración diaria de 0,5 gamas de Stilbestrol por g. de peso produce alteraciones del parénquima hepático, de los riñones y de las glándulas suprarrenales, y ARNOLD hace notar que es capaz de producir una anemia aplásica. En lo que se refiere al efecto carcinogénico de esta sustancia, éste es mayor que para los estrógenos naturales, como ya se señaló

INDICACIONES GENERALES.— Los estrógenos están indicados en todos los casos de hipofunción o supresión total de la función del ovario, a saber: menopausa natural o artificial, incluso trastornos psíquicos (melancolía de involución) de este período, en la amenorrea primaria y secundaria, en la vulvovaginitis gonocócica de las niñas, en los trastornos metabólicos de origen ovárico, en el prurito vulvar, en la vaginitis senil, en la craurosis vulvar, en la leucoplasia vulvar, en la rinitis atrófica, etc.

1.—ESTROGENOS NATURALES:

La F. Ch. III provee: Estrona (Foliculina. Theelina, Progynón). Es la cetohidroxiesterina (3 hidroxil-7 quetociclopentanofenantrol) capaz de producir estro en ciertas hembras mamíferas castradas. Se extrae de orinas de yeguas preñadas o de mujer embarazada. Polvo blanco-cristalino, muy poco soluble en agua, fácilmente soluble en cloroformo, acetona, alcohol, benzol, menos soluble en éter y difícilmente soluble en éter de petróleo. La valoración biológica de la estrona se hace en lauchas o ratas hembras castradas y se compara la actividad con la del tipo que, según convenio internacional, contiene 10.000 U.I. por mg. Dosis: 100 a 10.000 U.I.

Estradiol. (De la F. Ch. III). (Benzoato de dihidrofoliculina. Progynon B.). Es el monobenzoato de estradiol que resulta al substituir el grupo hidroxílico de la función fenólica en posición 3 por el radical benzóico. Este éter se caracteriza porque en el organismo se hidroliza muy lentamente y, por consiguiente, tiene una acción estrógena mucho más prolongada. Se titula como la estrona, pero en comparación con un tipo benzoico, que contiene también 10.000 unidades benzoicas por mg. Dosis: 1000 a 250.000 unidades por cc. o gragea.

Foliculina. Instituto Bacteriológico de Chile. Comprimidos de 100 y 1.000 U.I. y ampollitas de 1.000 U.I.

Foliculina. Sanitas. Grageas con 100 U.I. Comprimidos con 1.000 U.I. Ampollitas con 100, 1.000 y 10.000 U.I. en solución oleosa.

Unden. Bayer. Benzoato de Estradiol. Grageas de 1.000 U. I.; cápsulas rectales de 500 U. I. y ampollitas de 1.000, 10.000 y 50.000 U. I.

Ovoiciclina P. Ciba. Dipropionato de Estradiol. Ampollitas con 1 y 5 mg. en solución acuosa.

Ovoiciclina. Ciba. Estradiol libre. Comprimidos de 0,02 mg. Ungüento al 0,1 o/oo, 5 centímetros de la pomada equivalen a 1 gramo.

Progynon B. Schering. Benzoato de Estradiol cristalizado. Grageas de 1.000 (Progynon Grageas) y 10.000 (Progynon Fuerte Grageas) U.I. Ampollitas con 10.000 y 50.000 U.I. en solución oleosa.

Progynon D. H. Schering. Estradiol cristalizado obtenido de la orina de mujeres embarazadas. Tabletas de 0,1, 0,2 y 0,5 mg.; supositorios vaginales con 0,02 mg. (tamaño juvenil) y 0,02 y 0,2 mg. (tamaño para adultos); pomada con 0,0166 y 0,083 mg. por g.

Theelin. Parke Davis & Co. Estrona cristalizada obtenida de la orina del embarazo. Ampollitas con 0,02 mg. en solución acuosa y con 0,1; 0,2; 0,5 y 1 mg. en solución aceitosa.

Theolol. Parke Davis & Co. Estriol cristalizado obtenido de la orina del embarazo. Cápsulas entéricas con 0,06; 0,12 y 0,24 mg.

Estrona. Abbott. Solución aceitosa de Estrona con 0,1; 0,2; 0,5 y 1 mg. por cc. y supositorios vaginales con 0,02 y 0,2 mg.

Estriol. Abbott. Cápsulas con 0,06 y 0,12 mg.

Estromone Endo Products. Solución oleosa de estrona con 2.000, 5.000, 10.000 y 50.000 U.I. por cc. y tabletas con 1.000 y 2.000 U. I.

Estrona. Lilly. Solución oleosa con 0,1; 0,2 y 1 mg. por cc. y supositorios vaginales con 0,2 mg.

Estriol. Lilly. Cápsulas con 0,06 y 0,12 mg.

Hormona Estrógena. Reed y Carmick. Solución oleosa. Ampollitas con 2.000, 6.000 y 10.000 U.I.; frascos con 2.000, 6.000 y 10.000 U.I. por cc. y tabletas con 1.000 U. I.

Menformon. Roche Organon. Solución oleosa de estrona. Ampollitas con 1.000 y 5.000 U.I. y frascos con 2.000 y 10.000 U.I. por cc., tabletas con 1.000 y 10.000 U. I.

Dimenformon. Roche Organon. Estradiol. Tabletas con 0,063 y 0,166 mg.

Benzoato de Dimenformon. Roche Organon. Solución oleosa de benzoato de Estradiol con 1.750, 3.500 y 17.500 U. I. benzoicas.

Pro-Follin. Schieffelin. 17 propionato de Estradiol en solución aceitosa con 1.000, 2.000, 5.000 y 10.000 Unidades Rata (la unidad Rata equivale aproximadamente a 5 U. I.) por cc.

Amniotín. Squibb. Estrona obtenida de orina de yeguas preñadas. Ampollitas con la solución en aceite de maíz con 2.000, 5.000, 10.000 y 20.000 U. I.; cápsulas gelatinizadas con 1.000, 2.000 y 4.000 U. I.; supositorios vaginales con 1.000 y 2.000 U. I. y solución oleosa para pulverización nasal con 660 y 10.000 U. I. por cc.

Foliculina. Massone. (Dihidrofoliculina esterificada). Grageas 2.000 U. B. Ampollitas de 1.000, 10.000 y 50.000 U. B.

Foliculina. Petrizio. Ampollitas con 1.000, 10.000 y 50.000 U. I. en 1 cc

2.—ESTROGENOS ARTIFICIALES:

Sintestrol. Sanitas. Dipropionato de dietil-stilbestrol. Ampollitas con 1 mg. y comprimidos con 0,1 y 1 mg.

B-Cyren. Bayer. Dipropionato de dietil-stilbestrol. Ampollitas con 0,5 y 2,5 mg., tabletas con 0,1 y 0,5 mg.; unguento, 5 centímetros (1 gramo) contienen 1 mg.

Follerina. Massone. Dietilestilbestrol. Grageas de 0,25 mg. (5.000 U. I.) y de 1 mg. (20.000 U. I.) Ampollitas de 1 cc. con 0,5 mg. (10.000), 1,25 mg. (25.000) y 5 mg. (100.000).

Folormon. (18). Dietilestilbestrol. Ampollitas de 20.000 y 50.000 U. I. en 1 cc.

Sibestrine. Petrizio. Propionil oxi-dietilestilbeno. Comp. de 1 mg.

Cuerpo lúteo.

Desde el momento de la ovulación, al comenzar el huevo su viaje por la trompa de FALLOPIO, el folículo del cual nació da lugar a la formación del cuerpo lúteo, órgano endocrino transitorio, que entrega a la circulación su hormona, la Progesterona, destinada en principio a regir el desarrollo del endometrio, preparando así el útero para la recepción y nutrición del embrión.

La acción del cuerpo lúteo sobre el útero (o la administración de Progesterona) determina una rápida división celular, que comienza en el endometrio y que da como resultado un aumento considerable de las glándulas; las células superficiales del epitelio también aumentan en número por mitosis. Tanto las células epiteliales como las glándulas ganan en altura y adquieren definitivamente el aspecto columnar. Al mismo tiempo se produce una vascularización considerable.

Al cabo de pocos días (quinto día aproximadamente) cesa la multiplicación celular y se pasa a la fase secretoria del endometrio, o sea, a la condición pregrávida.

La remoción del cuerpo lúteo impide la implantación del huevo y si la anidación ya se ha producido, la extirpación del cuerpo amarillo en el primer período del embarazo lo interrumpe.

Además del efecto progestacional del cuerpo lúteo sobre el endometrio, esta glándula actúa sobre el miometrio inhibiendo sus contracciones espontáneas, lo que facilita seguramente la implantación del huevo.

Los datos proporcionados por la Fisiología sugieren que el cuerpo lúteo no tiene una acción útil sino en el embarazo y en la preparación pregrávida del endometrio. Actúa normalmente en la mujer adulta y no embarazada, durante las dos semanas que siguen a la ovulación, controlando el llamado estado premenstrual del endometrio. En seguida se produce su involución y la menstruación aparece.

PROGESTERONA.—La hormona del cuerpo lúteo es un esteroide cristalizado. Existen dos formas de Progesterona cristalizada, la alfa-progesterona, que funde a 128° y la beta-progesterona, que funde a 121°.

Ha sido obtenida sintéticamente de un éster vegetal conocido con el nombre de Stigmasterol. Las preparaciones comerciales provienen en su mayoría de esta sustancia.

Por acuerdo de los investigadores se designa con el nombre de Progesterona al principio activo puro y con el de Progestin a todo el grupo de sustancias de acción luteínica.

Titulación.—U. I.—La Comisión Permanente de Estandarización Biológica de la Liga de las Naciones adoptó un standard internacional de potencia definido como "la actividad progestacional específica de 1 mg. del preparado internacional de Progesterona". La titulación se hace administrando el preparado durante 5 días a una coneja adulta cubierta y castrada, o bien a una coneja inmadura de 600 g. de peso preparada previamente durante 5 a 10 días con Estrógeno. El efecto progestacional sobre el endometrio se estima microscópicamente en el corte del útero. La unidad de CORNER-ALLEN equivale aproximadamente a una U. I.

Pregnanediol (o Pregnan).—Es una sustancia químicamente próxima a la Progesterona, que se encuentra en la orina de la mujer embarazada. Se supone que deriva de la Progesterona y que representa la forma de eliminación de esta hormona. El Pregnanediol aparece en la orina conjugado con el ácido glicurónico, formando un compuesto hidrosoluble llamado glucuronato sódico de Pregnanediol, en que cada molécula de Pregnanediol representa una de Progesterona, de modo que la cantidad extraída de la orina da, aunque sólo de un modo aproximado, la medida de la actividad funcional del cuerpo lúteo.

En el ciclo menstrual normal, el Pregnanediol aparece en la orina alrededor del duodécimo día del intermenstruo, es decir, uno o dos días antes de la ovulación; la excreción urinaria alcanza su máximo alrededor de una semana antes de la menstruación y habitualmente cesa uno o dos días antes del comienzo de la hemorragia (CORNER). Se deduce de esto que la curva de excreción de Pregnanediol sigue un paralelismo estrecho con el desarrollo y retroceso de la actividad del cuerpo lúteo.

Las cantidades Pregnanediol eliminadas por la orina se calculan para el momento del acmé, en 5 mg. diarios, más o menos, lo que hace suponer que el cuerpo lúteo, durante su mayor actividad, produce alrededor de 10 mg. de Progesterona al día (50% de pérdida). Durante el embarazo la excreción de Pregnanediol comienza a elevarse alrededor del 70.º a 90.º día y

en el noveno mes puede alcanzar a 60 y 100 mg. diarios. Se acepta que las grandes cantidades de Progesterona del embarazo no son producidas por el cuerpo lúteo sino por la placenta.

Se resume el conocimiento de las acciones de la Progesterona en la forma siguiente:

- 1.—Provoca la relajación de la musculatura lisa del útero.
- 2.—Inhibe las contracciones de la misma musculatura despertadas por la hipofisina y los estrógenos.
- 3.—Determina la fase secretoria del endometrio.
- 4.—Mantiene el embarazo en los animales castrados.
- 5.—Neutraliza la acción de los estrógenos sobre el útero y la vagina.

MODO DE ADMINISTRACION Y DOSIS.—La Progesterona se administra solamente por la vía intramuscular en soluciones aceitosas. La administración por vía oral es inactiva, sea por defecto de absorción, sea por destrucción por digestión.

En 1939 se sintetizó una sustancia a la cual se dió el nombre de Pregnolona, que se demostró activa por la vía oral. Comienza a ser ensayada en la Clínica, pero su estudio aun se encuentra en la fase experimental.

La posología va de 1 a 10 mg. dados desde dos veces al día hasta dos veces por semana.

INDICACIONES GENERALES.—Hasta el presente puede decirse que la Terapéutica por Progesterona encuentra indicación en un campo relativamente estrecho; se ha extendido a numerosas alteraciones menstruales, menorragias y dismenorreas, pero los resultados son hasta el momento dudosos.

Basándonos en los hechos positivos sobre la acción de la hormona, sus tres indicaciones fundamentales son:

- 1.—Tratamiento del aborto habitual.
- 2.—Tratamiento de la menorragia funcional y de la dismenorrea.
- 3.—Tratamiento de los dolores post-partum (enturtos).

PREPARADOS COMERCIALES:

La F. Ch. III provee: Progesterona (Luteo-hormona, Prolutón). Principio activo del cuerpo amarillo, que desempeña la función de preparar la mucosa uterina para la anidación del óvulo fecundado y mantenerla en ese estado durante toda la gestación. Se extrae del cuerpo amarillo de los animales o de la placenta o se prepara sintéticamente.

Es muy soluble en alcohol, éter, cloroformo, menos soluble en éter de petróleo. La valoración se hace por comparación con el tipo internacional, cuya actividad se ha fijado en 1 U. I. por mg., observando la acción que ejerce sobre el endometrio de una coneja convenientemente preparada.

Lutren. Bayer. Hormona sintética del cuerpo lúteo. El control biológico se efectúa con el patrón internacional en el útero de la coneja infantil de 500 a 600 g. de peso bajo tratamiento con Estrógeno (método de CLAUBERG). Se expende en ampollitas de 1 cc. con 2 y 5 U. I. en solución oleosa.

Luteciina. Ciba. Progesterona sintética. Ampollitas de 25 y 10 mg. en solución oleosa. Comprimidos con 5 mg. de anhidro-oxi-progesterona.

Lutrone. Endo Products. Ampollitas con 0,04; 0,2; 0,5 y 1 mg.

Progestin. Lilly. Ampollitas con 1 U. I.

Lipo-Lutin. Parke Davis & Co. Ampollitas con 1 y 2 U. I.

Proluton. Schering. Ampollitas con 0,2; 1; 2; 5 y 10 U. I. en aceite de sésamo.

Progestin. Upjohn. Ampollitas con 0,5 y 1 unidad CORNER ALLEN.

Las disfunciones ováricas y su tratamiento

GENERALIDADES.—Los principales desórdenes de la función endocrina de las gónadas pueden clasificarse como hipofunciones gonadales pri-

marías (que afectan primariamente a las hormonas del ovario mismo) e hipofunciones gonadales secundarias (debidas a una alterción de la función de la hipófisis). Sin embargo, las hipofunciones gonadales primarias pueden ser la consecuencia de otros trastornos endocrinos (disfunciones tiroideas), de enfermedades generales (tuberculosis, anemias, etc.). Los desórdenes de la secreción de las hormonas gonadótropas son especialmente frecuentes en aquellos períodos en que se producen bruscos cambios del equilibrio hormonal (adolescencia, embarazo, climacterio).

LAS DISFUNCIONES OVARICAS DEL PERIODO PUBERAL.—Las primeras manifestaciones de la función del ovario se revelan por la aparición de los caracteres sexuales secundarios, lo que tiene lugar alrededor de los 8 años de edad, y consisten en el desarrollo de las mamas y la aparición de las primeras trazas de estrógenos en la sangre y en la orina. La manifestación más evidente de la aproximación a la función ovárica del estado adulto corresponde al período de la menarquia, que se presenta entre los 12 y 14 años. Una menarquia precoz, antes de los 9 años, indica una maduración sexual precoz, y una postergación más allá de los 15, debe interpretarse como una amenorrea primaria, en general.

PUBERTAD PRECOZ.—En la pubertad precoz todo sucede según el molde normal, pero acaeciando anticipadamente con respecto a la edad en que normalmente aparece. Los ciclos menstruales son completos, con ovulación y formación de cuerpo lúteo y la niña es capaz de concebir en muy temprana edad. A esta categoría corresponden los embarazos señalados en niñas de 6, 8 y 10 años. La etiología del trastorno no se conoce exactamente.

No existe una terapéutica específica que indicar; pero se requiere de una cuidadosa observación del enfermo con el objeto de diagnosticar precozmente otros trastornos que con frecuencia se asocian a ella.

Existe una variedad de pubertad precoz que se denomina **pseudo-pubertad precoz**, caracterizada por el desarrollo de los caracteres sexuales secundarios, por el desarrollo de la pelvis y la aparición precoz de la menarquia. Estos cambios, sin embargo, según FLUHMANN sólo representan un efecto estrogénico; la ovulación en realidad, no tiene lugar, no hay formación de cuerpo lúteo y el embarazo es imposible. La causa es generalmente un tumor del ovario, que produce excesivas cantidades de estrógeno, habiéndose señalado en ocasiones también formaciones tumorales en la hipófisis y en la glándula pineal. El tratamiento consiste en la ablación quirúrgica de estas lesiones (tecoma y tumores de la granulosa, relativamente frecuentes en niñas).

AMENORREA PRIMARIA Y SECUNDARIA.—Es la condición opuesta a la anterior. Los caracteres sexuales secundarios se desarrollan incompletamente o no se desarrollan. Las mamas quedan pequeñas, no hay desarrollo piloso genital, pubiano ni axilar; hay escasa aposición de grasa en las caderas, en los hombros y en el tórax; el útero no se desarrolla y persiste en un estado infantil; el desarrollo corporal, no encontrando el freno en la maduración sexual, alcanza, en ocasiones, estaturas exageradas.

El tratamiento de la amenorrea primaria es bastante desalentador. En principio debe procederse al empleo de sustancias estrógenas en dosis altas y prolongadas, agregando a ello las modificaciones higiénicas y dietéticas necesarias para mejorar las condiciones del paciente.

AMENORREA SECUNDARIA.—Bajo el término de amenorrea secundaria se incluyen todas las causas de cesación de la menstruación con conservación de uno o de ambos ovarios y endometrio capaz de una función

normal. El período de amenorrea puede variar de uno a varios años y cuando se hace permanente en una mujer joven se considera como menopausa precoz. Las causas y mecanismos de estas amenorreas no son siempre muy claros. Pueden ser debidas a una influencia ejercida directamente sobre las gónadas o indirectamente, por intermedio de las gonadotropinas. Se sabe sí que la aparición de la amenorrea funcional está ligada a las condiciones generales de la salud y que puede ser la expresión de una enfermedad general. Ya señalamos la tuberculosis, las anemias, la desnutrición, las intoxicaciones, la diabetes y un sinnúmero de otras afecciones. Naturalmente que el tratamiento de este tipo de amenorrea requiere el tratamiento de la afección causal, prestando gran atención a la higiene adecuada, a la correcta alimentación, al apropiado suministro de vitaminas y a la corrección de cualquier otro trastorno endocrino que pueda ser detectado.

El tratamiento específico de la amenorrea está dirigido a la restauración de la actividad cíclica del ovario y del útero. El primer esfuerzo en este sentido debe hacerse con el apropiado empleo de sustancias estrógenas. Se emplearán estrógenos naturales o sintéticos, de preferencia a dosis altas, aún cuando es de señalar que se han obtenido resultados sorprendentes en algunos casos con dosis extraordinariamente pequeñas, que pueden calificarse de ridículas. En los casos más serios se propone una dosis de 10.000 U. I. cada 5 días o una vez por semana, hasta que aparezca la primera menstruación y se aconseja todavía inyectar Progesterona después de unas 4 o 5 inyecciones de estrógeno de las dosis anotadas, dando, por ejemplo, una a dos inyecciones de 1 mg. de Progesterona en cada serie de estrógenos.

Generalmente se necesitan series combinadas de estrógeno con Progesterona, con dosis del primero superiores a 100.000 U. I. para obtener un efecto.

En la amenorrea secundaria se requieren en general dosis menores y pueden también obtenerse resultados satisfactorios con estimulaciones por medio de la radioterapia.

Una vez que la primera menstruación se ha alcanzado, es necesario mantener el estímulo del ovario durante las dos primeras semanas que siguen a la menstruación con dosis de, por ejemplo, 2.000 U. I. en 3 a 4 dosis o administración oral de 1.000 U. I. diarias y suspender esta terapia por estrógeno en la segunda mitad del intermenstruo.

En los casos de amenorrea secundaria por insuficiencia de factores gonadótropos es lógico el empleo de estas hormonas. Sin embargo, los resultados no son del todo satisfactorios y se explica que así sea, porque la estimulación de esta hormona sobre un ovario infantil, no llega jamás a una producción de estrógeno suficiente y resulta siempre más eficaz suplementarla energicamente con la administración de la hormona ovárica. Se está, sin embargo, autorizado a emplearlas en los casos rebeldes, y aunque no hay por el momento un esquema definido sobre la manera de proceder, indicamos aquí las dosis que empíricamente aconseja usar GOLDZIEHER. Estas serán de 1 cc. de factor gonadótropo 2 veces por semana, haciendo notar que se obtienen mejores resultados con el factor gonadótropo del suero de yeguas inyectado a dosis grandes en el momento en que se espera la ovulación. Es de importancia hacer presente que en caso de fracasos, las dosis de estrógeno pueden elevarse hasta 10.000 y 50.000 U. I. 2 a 3 veces por semana y ha habido casos en que la dosis debió llegar hasta un millón de U. I. en varios meses.

POLIMENORREA, OLIGOMENORREA, HIPERMENORREA, HIPOMENORREA. Polimenorrea designa un acortamiento del ciclo menstrual

que dura de 14 a 25 días en lugar de los 30 días habituales. Se ha supuesto que esta anomalía sea producida por una condición hiperhormonal, es decir, por una hiperactividad del ovario; pero esta suposición es discutible, ya que una insuficiencia ovárica que se manifieste por una prematura desintegración del cuerpo lúteo acarrearía también un acortamiento de la fase postovulatoria del ciclo. Esta alteración se comprueba con alguna frecuencia en el período preclimáctico y en la insuficiencia ovárica del hipertiroidismo y no es raro observarla por condiciones puramente psíquicas.

El tratamiento, que no siempre es indispensable, consiste en la administración de grandes dosis de estrógeno, las que se sabe que son capaces de postponer la menstruación. Se administran así 50.000 a 100.000 U. I. durante la primera mitad del ciclo.

La oligomenorrea es una prolongación del ciclo menstrual más allá de los límites normales y se encuentra íntimamente ligada al concepto de amenorrea. El síntoma puede ser compatible con una salud perfecta y en tales casos no requiere tratamiento. Si otros motivos lo exigen, éste será conducido de acuerdo con las normas terapéuticas de la amenorrea.

Hipomenorrea. Se refiere a la disminución de la cantidad del flujo y a una disminución de la duración del mismo. Generalmente se ve aparejada a desórdenes endocrinos y especialmente a una insuficiencia ovárica. En consecuencia, la terapéutica endocrina estará dirigida, lo mismo que en la amenorrea, a 1.—estimular el endometrio con sustancias estrógenas y 2.—en ocasiones, al empleo de sustancias gonadótropas.

Hipermenorrea y menorragias. Son los términos que se refieren a flujos menstruales profusos y prolongados como término de un ciclo evolutivo normal. Es probable que se deban a trastornos endocrinos, pero es difícil determinar exactamente el mecanismo de la menorragia. En teoría, una excesiva actividad del ovario debería conducir a un excesivo desarrollo del endometrio antes de la menstruación y consecuentemente a una hemorragia más profusa. En la práctica se observa que esta condición es un síntoma frecuente de afecciones pélvicas, salpingitis, fibromiomas, etc., y en tal caso el tratamiento depende primordialmente del diagnóstico de la afección coincidente.

El tratamiento consistirá en las transfusiones sanguíneas, en la administración de hierro y de extracto antianémico para combatir la anemia secundaria; en el reposo, etc. Igualmente la radioterapia es de considerable valor, sobre todo cuando se trata de menorragias aparecidas en la proximidad del climacterio. La hormonoterapia de estos casos se hace con la Progesterona, como una extensión de su indicación en la metropatía hemorrágica.

El médico general no debe hacer el tratamiento de esta clase de trastornos, porque, como ya lo dijimos, es lo más frecuente que se asocia a una afección ginecológica y existe el peligro que ésta sea de carácter maligno. Es el especialista quien debe tratar a la enferma.

METROPATÍA HEMORRÁGICA.—El término ha sido aplicado por SCHROEDER a una entidad que se caracteriza por cambios específicos en el ovario y en el endometrio, y cuya importancia deriva de las profusas hemorragias uterinas a que da lugar. La enfermedad se observa en cualquier edad, pero de preferencia inmediatamente después de la menarquia o en el preclimacterio. La hemorragia uterina se manifiesta de varios modos; puede ser periódica y simular una menorragia o bien, irregular, sin ninguna posibilidad de esquemmatización. Lo corriente es que se produzca después de un período de amenorrea por lo que puede haber lugar a confusión con el aborto. En la metropatía hemorrágica los ovarios están generalmente aumentados y contienen pocos o muchos quistes, que representan varios estados de atresia folicular, siendo la característica más saliente la

ausencia de cuerpo lúteo. Hay así, pues, una insuficiencia de ovulación en estas pacientes y el endometrio resulta constantemente estimulado por los estrógenos debido a la ausencia de Progesterona. El efecto es semejante a lo que sucede con los tumores de células de la granulosa del ovario (FLUHMANN).

El TRATAMIENTO de la metropatía hemorrágica consiste, en primer lugar, en el tratamiento de la anemia por los medios apropiados (transfusión de sangre, hierro, principio antianémico) y en la hormonoterapia específica:

1.—**Progesterona.** Se emplearán 1 a 3 U. I. diariamente hasta la detención de la hemorragia. Esta sustancia a menudo controla la hemorragia en dosis inferiores a las necesarias para estimular los cambios somáticos del endometrio.

2.—**Gonadotropinas.** Pueden usarse en grandes dosis, como ser 500 a 1.000 U. I. por vía intramuscular por un período de 6 a 10 días, desde el comienzo de la hemorragia. Los resultados de esta terapéutica no están claramente establecidos, pero hay informes favorables que pueden estimarse en un 75% de los casos, agregándose que parece más efectivo en personas jóvenes.

3.—**Testosterona.** Es también una terapéutica de valor. Se dan inyecciones intramusculares de 25 mg. hasta un total de 250 a 400 mg. No hay en ello más inconveniente que el de producir en ciertos casos una transitoria masculinización.

4.—**Otros procedimientos.** Consisten en la operación del raspaje, la que está especialmente indicada cuando hay una marcada proliferación de la mucosa y formación de pólipos. Sirve también como procedimiento diagnóstico por el examen histológico de las muestras.

5.—**Por fin, la Radioterapia,** que, como se ha indicado en otras metropatías hemorrágicas, da buenos resultados y puede emplearse sin inconvenientes en la época preclimáctica.

6.—**La histerectomía** es el recurso extremo en los casos de metropatía hemorrágica que no se pueden controlar con ninguno de los procedimientos anteriores.

Desde antiguo se han empleado contra la hemorragia uterina en cualquiera de sus variedades diferentes medicamentos, denominados sedantes uterinos o hemostáticos uterinos. El mejor conocimiento de los accidentes hemorrágicos ha llevado al desplazamiento paulatino de estas formas de tratamiento en favor de una más lógica terapéutica endocrina y del tratamiento quirúrgico de la afección causal. Sin embargo, y con el objeto de completar la información al respecto, revisaremos brevemente estos medicamentos en el aspecto en que pueden ser útiles.

Nos referiremos así sucesivamente al sécale, ergotina, Hidrastis canadensis, Hamamelis virginiana y Viburno.

Sécale y cornezuelo de centeno.—Es un hongo parásito que se conoce con el nombre de *Claviceps purpurea* y que crece sobre el centeno. Una serie de alcaloides existen en él y son los que le confieren sus propiedades farmacológicas. El primer alcaloide fué aislado en 1875 por TANRET y se llamó ergotidina. En 1906 BERGER y CARR anunciaron el descubrimiento de la ergotoxina, mucho más activa que la anterior y, por fin, STOLL, en 1918 aisló dos alcaloides isómeros, la ergotamina y la ergotaminina, activo el primero, inactivo el segundo. Llamó la atención desde el principio que había una diferencia apreciable entre los efectos ocitócicos del extracto líquido de cornezuelo de centeno y los alcaloides recientemente aislados. Estos producían un efecto más lento, más débil e inconstante cuando se daban por la vía oral y se pensó que la actividad ocitócica dependía de otros factores solubles en agua y distintos a los alcaloides hasta

ese momento conocidos. La solución del problema tuvo lugar en 1935 cuando, en diferentes países y por diferentes investigadores, se descubrió un nuevo constituyente. Se trataba de otro alcaloide, la ergometrina, ergos-tetrina, ergobasina o ergotosina. Con el objeto de terminar con la confusa nomenclatura, el Council on Pharmacy and Chemistry de la A. M. A. denominó la nueva droga ergonovina y el isómero inactivo de ella se llamó la ergometrinina. En el momento actual se sabe que en el cornezuelo de centeno hay tres pares de alcaloides isómeros. Los alcaloides levorrotatorios son activos y los dextrorrotatorios, inactivos. He aquí las características y la fórmula de los 6 alcaloides:

1.—Levorrotatorios o activos:					
	Ergotoxina	C 35	H 39	O 5	N 5
	Ergotamina	C 33	H 35	O 5	N 5
	Ergonovina	C 19	H 23	O 2	N 3
2.—Dextrorrotatorios o inactivos:					
	Ergotina	C 35	H 39	O 5	N 5
	Ergotaminina	C 33	H 35	O 5	N 5
	Ergometrinina	C 19	H 23	O 2	N 3

Farmacología de los alcaloides activos. Ergotoxina y ergotamina tienen idénticas acciones farmacológicas, pero la ergonovina se diferencia en algunos puntos.

Acción de la ergotoxina y ergotamina.—Sobre el músculo uterino ambas drogas provocan una enérgica contracción en el estado puerperal. Esta acción es bien notoria en la administración parenteral, e inconstante en la administración oral, lo que puede ser explicado por un defecto de absorción gastrointestinal. La dosis óptima para la inyección intramuscular es de aproximadamente 0,5 mg.; después de un período de latencia de 15 a 45 minutos ejerce sus efectos sobre la contracción uterina, seguida por fin de una fase de relajación. Si se eleva la dosis, los efectos son más rápidos y las contracciones toman un carácter espástico. El mismo efecto puede observarse en el útero grávido, aumentando su sensibilidad a medida que la gestación avanza. El útero no puerperal también responde, pero es mucho menos sensible. El mecanismo de este efecto es un estímulo muscular directo, independiente de la inervación.

La acción es bastante selectiva sobre el músculo uterino, ya que otras fibras musculares lisas, como las del intestino, no reaccionan bajo su influencia. Los vasos también se contraen por la ergotoxina y la ergotamina y se eleva la presión arterial por vasoconstricción periférica directa. Además de la vasoconstricción se produce una lesión endotelial que sirve para la titulación biológica de los productos de sécale. Así, la cianosis de la cresta del gallo, debida a una estasis vascular y a una lesión del endotelio, constituye el test más corrientemente usado. La lesión así producida puede llegar a la trombosis y dar como resultado final la llamada gangrena del sécale o ergotismo.

Sobre el sistema nervioso vegetativo, estos alcaloides tienen la particularidad de paralizar los órganos inervados por el sistema simpático. Es bien conocido el fenómeno de la inversión de los efectos adrenalinicos cuando previamente se administra ergotoxina.

Ergonovina.—En principio ejerce el mismo efecto que los anteriores sobre la musculatura uterina, pero es más rápido y más enérgico, y su eficacia es casi igual para la vía oral y parenteral. Por ejemplo, 0,1 mg. de ergonovina intramuscular y 0,3 mg. oral provocan una marcada contracción uterina a los 6 a 8 minutos y dura 1 a 2 horas o aun más. La diferencia más importante de este alcaloide con los anteriores estriba en la ausencia de efectos simpaticolíticos y, por el contrario, más bien ejerce un efecto simpaticomimético. Así, por ejemplo, produce midriasis y relajación intestinal; pero hay una restricción que hacer y es que estos efectos no se acom-

pañan de una elevación de la presión arterial. El hecho no está bien esclarecido. Lo mismo que los otros alcaloides, puede la ergonovina producir lesiones endoteliales y gangrena, aunque no han sido señalados en la Clínica. La toxicidad del producto es menor que la de los anteriores.

Ergotina.—La acción de la ergotina es la misma que la de los alcaloides que contiene. Tiene la ventaja que puede ser dada por la vía oral, con efecto más seguro que la ergotoxina y la ergotamina. El inconveniente estriba en la potencia variable de estos preparados y en su inestabilidad.

La F. Ch. III provee los siguientes preparados:

Cornezuelo de centeno (sécale cornutum). Esclerocio de *Claviceps purpurea* Tulasne (Fam. Hypocreáceas) recolectado de la espiga del centeno (Sécale cereale L) y desecado inmediatamente sobre cal viva, sin ayuda del calor. Deberá contener 0,05 % de alcaloides totales expresados como ergotoxina (límites 0,04 a 0,06 %). Se presenta bajo la forma de cuerpos alargados fusiformes o subcilíndricos, más o menos arqueados, obtusos, o adelgazados en los extremos. Tiene olor característico; sabor débil, desagradable y ligeramente amargo. D. M. S.: 1 g.; D. M. D.: 4 g. La valoración se hace por un procedimiento químico.

Extracto de cornezuelo de centeno (Ergotina). 100 g. de este extracto deben contener 0,10 g. de alcaloides totales expresados como ergotoxina (límites 0,08 a 0,12 %).

Polvo de cornezuelo desengrasado (tamiz N° 2)	1.000 g.
Agua	5.000 cc.
Acido tartárico	10 g.

Extracto de color pardo-rojizo que, disuelto en agua, da una solución límpida de reacción ácida. D. M. S.: 0,5 g. D. M. D.: 2 g.

Extracto líquido de cornezuelo de centeno. 100 g. de este extracto líquido deben contener 0,05 % de alcaloides expresados en ergotoxina (límites 0,04 a 0,06 %).

Cornezuelo de centeno fresco pulverizado (tamiz N°2)	1000 g.
Acido tartárico	10 g.
Alcohol de 40°	c. s.

Líquido pardo-oscuro, miscible con el agua y de reacción ácida. D. M. S.: 1 g. D. M. D.: 4 g.

Solución inyectable de ergotina.

Cornezuelo de centeno fresco pulverizado (tamiz N° 2)	1000 g.
Solución acuosa de ácido tartárico al 2%	5000 cc.
Carbonato de calcio	20 g.
Alcohol de 95°	500 cc.
Agua	c. s.

Ergotamina, tartrato. Polvo blanco que cristaliza con el disolvente del cual ha sido precipitado. Soluble en 500 partes de agua y 600 partes de alcohol. D. M. S.: 1,5 mg. D. M. D.: 4 mg. En inyecciones: 0,5 mg.

PRODUCTOS COMERCIALES:

Gynergeno. Sandoz. Tartrato de ergotamina. Grageas con 1 mg. Ampolletas con 0,25 y 0,5 mg. y solución (15 gotas=1 mg.).

Basergina. Sandoz. Tartrato de ergobasina. Solución: 30 gotas=0,25 mg., dosis: 15 a 20 gotas 2 a 3 veces al día, ampolletas con 0,2 mg., dosis: una ampolleta al día.

Neo-Gynergeno. Sandoz. Solución de 0,25 mg. de Gynergeno más 0,125 mg. de Basergina por cc.; dosis: 20 gotas, 2 a 3 veces al día. Ampolletas de 1 cc., de igual dosificación; dosis: 0,5 a 1 cc. por vía subcutánea.

Ergotrat. Malato de ergonovina. Dosis oral 0,2 a 0,4 mg. Intramuscular 0,1 a 0,3 mg. Su toxicidad es tan baja que puede inyectarse sin peligro por la vía intravenosa. Dosis: 0,2 mg.

Entre los productos sintéticos tenemos:

Gravitol. Bayer. 2-metoxi-6-alilfenol-dietilaminoetiléter. Grageas de 2 cg. y ampollas de 1 cc. Dosis: 3 a 6 grageas; 1 a 2 inyecciones subcutáneas o intramusculares.

Tenosina. Bayer. Clorhidrato de p-oxi-feniletilamina y clorhidrato de B--imidazoliletilamina. Tabletas de 10 cg. (1 a 3 al día) y ampollas de 1 cc. (una al día).

Empleo clínico.—El uso más difundido de estos preparados se hace con el objeto de controlar la hemorragia post-partum y también para controlar y acelerar la involución uterina en el puerperio. El cornezuelo no debe ser usado durante el parto.

Los otros empleos que del medicamento se hacen corresponden a la jaqueca oftálmica y a las afecciones del sistema vegetativo, con el objeto de moderar la actividad del simpático. Estas indicaciones se han extendido también de un modo indiscriminado a los accidentes hemorrágicos uterinos de la más diversa índole. Como bien se comprende, su empleo en estas condiciones conduce a variables resultados, ya que no todas las hemorragias de este órgano pueden ser cohibidas por una acción ocitócica.

Hipofisina (pág. 493).—La hormona oclitócica de la posthipófisis, al provocar la contracción del útero, puede ser un elemento útil en el control de la hemorragia uterina del alumbramiento. Se usa a la dosis de 1 cc. de hipofisina o de Pitocina.

Ha sido prácticamente reemplazada por la ergonovina y la ergotamina. Entre las hormonas oclitócicas purificadas de la post-hipófisis tenemos las

- Orastina. Bayer. Ampolletas de 1 cc. con 3 unidades VOEGTLIN.
- Pitocina. Parke Davis & Co.

Hidrastis.—Fue muy usado en otras épocas contra la hemorragia uterina, menorragias, pero su escasísima eficacia lo ha hecho desaparecer de la mayoría de las Farmacopeas (F. E. U. XI). Desde luego, es absolutamente ineficaz en el útero no grávido; en el útero grávido ejerce algunos efectos oclitócicos.

La hidrastidina tiene un efecto algo más notorio. El útero se contrae rítmicamente bajo su influencia.

La cotarnina difiere de la hidrastidina en que carece de efecto vasoconstrictor e hipertensor. La acción de la cotarnina sobre el útero es algo más débil. Para todos estos medicamentos podría tal vez justificarse su empleo en accidentes de escasa importancia, excesivo flujo menstrual, por ejemplo. En los demás casos es preferible recurrir a drogas más activas.

Clorhidrato de cotarnina. Dosis media 50 a 100 mg. por la vía oral. Inyecciones intramusculares de 1 a 2 cc. en solución acuosa al 10 %.

De la F. Ch. III:

Hidrastis. Rizoma y raíces adventicias desecadas de *Hydrastis canadensis* L. (Fam. Ranunculáceas). Deben contener 2 % de hidrastina (límites 1,9 a 2,1 %). D. M. S.: 1 g.; D. M. D.: 4 g.

Extracto fluido de hidrastis. 100 g. de este extracto fluido deben contener 2 g. de hidrastina (límites 1,9 a 2,1 %).

- Polvo de rizoma de hidrastis (tamiz N° 2) ... 1000 g.
- Alcohol de 70° ... c. s.

Prepárese por percolación.

Líquido de color pardo-oscuro de olor viroso que recuerda el opio, de sabor muy amargo. Diluido en 10 veces su volumen de agua da un precipitado abundante. D. M. S.: 1 g. D. M. D.: 4 g.

Productos comerciales:

- Styptol. Knoll. Ftalato de cotarnina. Tabletas con 5 cg.
- Estipticina. Merck. Clorhidrato de cotarnina. Tabletas de 5 cg.; ampolletas y polvo.

Hamamelis.—Es una droga análoga al hidrastis. Localmente provoca una acción vasoconstrictora energética.

De la F. Ch. III:

Hamamelis. Hojas desecadas de *Hamamelis virginiana* (Fam. Hamamelidáceas). **Extracto fluido de hamamelis.**

- Polvo de hojas de hamamelis (tamiz N° 2) ... 1000 g.
- Alcohol de 45° ... c. s.

Prepárese por percolación 1000 g. de extracto fluido.

Líquido de color pardo-rojizo de sabor astringente y acre. Diluido en 10 veces su volumen de agua, da un precipitado abundante, que se redissuelve por calentamiento, dando un líquido limpio. Dosis media 1 g.

Castaño de Indias.—Contiene un principio amargo, la argiresina, que es un vasoconstrictor periférico y posee además una acción analgésica. Ha sido empleado más bien en los casos de hemorroides, várices. Su acción es dudosa.

F. Ch. III. Castaño de Indias. Semillas de *Aesculus hippocastanum* L. (Fam. Hipocistáceas).

Alcoholaturo estabilizado de Castaño de Indias.

- Castañas de India decortizadas ... 1000 g.
- Alcohol de 75° ... 1000 cc.

Líquido de color pardo-claro, de sabor acre, nauseoso. No precipita por adición de su volumen de agua. Dosis media: 10 gotas.

Extracto de Castaño de India estabilizado.

- Semillas frescas de Castaño de Indias ... 100 g.
- Alcohol de 75° ... 100 cc.
- Alcohol de 60° ... 100 cc.
- Masa blanda de color pardo.

Viburno.—En la calidad de sedante uterino ha sido empleada esta planta. No hay ninguna evidencia farmacológica de sus resultados, por consiguiente, se justifica su abandono.

F. Ch. III: Viburno. Corteza de *Viburnum prunifolium* L. (Fam. Caprifoliáceas). **Extracto fluido de Viburno.**

- Polvo de cortaza de viburno (tamiz N° 2) ... 1000 g.
- Alcohol de 70° ... c. s.

Prepárese por percolación 1000 g. de extracto fluido.

Líquido de color pardo-rojizo, de olor desagradable y de sabor amargo y astringente. Diluido en 10 veces su volumen de agua, da un precipitado de color rojizo y al filtrar, el líquido resulta de color amarillo que se vuelve anaranjado y después rojo-rubí, por la adición de amoníaco.

DISMENORREA.—Generalmente se acepta que esta condición es provocada por un exceso de contracciones uterinas; pero no hay nada probado en definitiva. En todo caso podrá ensayarse la Progesterona, con el objeto de relajar el útero y suprimir el dolor. ELDER ha comunicado una observación de 17 pacientes tratados con Progesterona, de las cuales 8 aliviaron completamente, 2 mejoraron y 7 no se modificaron. Las dosis usadas fueron aproximadamente de 1 mg. por 3 a 6 días antes del comienzo de la menstruación.

ABORTO HABITUAL.—El ovario de la mujer embarazada secreta Progesterona hasta más o menos el centésimo día del embarazo. A partir de este momento la placenta asume esta función. Si durante los 3 primeros meses del embarazo hay una insuficiente función ovárica y déficit de Progesterona, se produce una sensibilización del útero y sus contracciones expelen el feto. Experimentalmente la Progesterona ha demostrado su capacidad para mantener un embarazo en el animal castrado, disminuir las contracciones uterinas provocadas por los estrógenos y postergar el parto en los animales normales. Por estos 3 efectos es que se estima que esta hormona es el agente de elección para el tratamiento del aborto habitual provocado por un aumento de la sensibilidad del útero.

Es de observación banal en la Clínica la detención de los dolores y de la hemorragia, indicadores de una amenaza de aborto, con una o varias inyecciones de 1 mg. de Progesterona. Si en este momento el feto está vivo, según lo indiquen los signos clínicos y las reacciones del embarazo (FRIEDMANN y ASCHHEIM-ZONDEK), la enferma debe ser colocada inmediatamente en reposo y dársele Progesterona a grandes dosis, no menos de 1 U. I. diaria y de preferencia 5 y 10 U. I. hasta que los síntomas desaparezcan. Obtenido esto, se continúa con 1 U. I. diaria hasta que la amenaza haya desaparecido y la enferma pueda levantarse. Posteriormente todavía es aconsejable continuar de cuando en cuando con algunas dosis. Si los síntomas reaparecen habrá que reanudar el tratamiento con la misma energía. El consejo de las grandes dosis, dado por CORNER y uniformemente aceptado, deriva del conocimiento de la eliminación de la hormona durante el embarazo (véase la página 578). Durante los 3 primeros meses, que es el período más crítico para el aborto, el embarazo normal produce alrededor de 15 a 40 mg. de Progesterona por día. Se han obtenido buenos resultados con dosis bastante pequeñas, fracciones de 1 U. I. por día; pero en el estado actual de estos conocimientos, 1 mg. por día será la mínima dosis útil aconsejable. Las altas dosis de Progesterona no ofrecen peligro alguno.

Vitamina E.—Hace algunos años diversos investigadores sospecharon que para la reproducción normal era necesario algún constituyente dietético. EVANS y sus colaboradores pronto pudieron establecer que un factor liposoluble debía estar presente en la dieta para evitar la esterilidad del macho y para que las hembras pudieran llevar a término el embarazo en buenas condiciones. Cuando este factor vitamínico faltaba, el embrión moría y era absorbido. A este principio vitamínico se le dió el nombre de vitamina E. Su naturaleza química es actualmente conocida y se llama alfa-tocoferol. Ha sido preparado sintéticamente. (Para mayores detalles sobre el asunto véase el Capítulo Vitaminas). Por ahora nos referiremos solamente a su papel en el aborto habitual. Por los datos experimentales sobre la interrupción de la preñez con dietas deficientes o carentes en factor E, CORNER ensayó esta vitaminoterapia en el aborto habitual y obtuvo en 7 casos excelentes resultados. Procedió el autor a administrar diariamente cápsulas de aceite de germen de trigo concentrado a dosis de 0,2 cc. por cápsula.

Dosis masivas del mismo producto también se han demostrado útiles en los casos de placenta previa, habiendo prevenido la agravación hasta el grado de desprendimiento placentario.

MENOPAUSA, CLIMACTERIO.—Ya dijimos que el término menopausa designaba la cesación de las reglas y el término de la actividad del ovario. Comprende en realidad el período de las alteraciones menstruales que va hasta su suspensión definitiva. El período designado como menopausa es demasiado estrecho para los fines de la Clínica, porque es bien sabido que el desequilibrio hormonal suscitado por el déficit ovárico se extiende por uno o varios años más allá de la menopausa.

La insuficiencia o ausencia de la función ovárica provoca en la mujer una sintomatología compleja, tanto más intensa cuanto más precozmente se ha establecido, pero hay frecuentes excepciones a esta regla. La castración quirúrgica o radiológica en una mujer joven conduce a síntomas más graves, más duraderos y más intensos, en general, que en los casos de menopausa fisiológica. Es curioso anotar aquí que la histerectomía total con conservación de los ovarios, conduce también a la aparición de los síntomas propios del climacterio, sin que se pueda distinguir esta condición de la castración. El hecho anotado es extraordinario y no tiene por el momento una explicación plausible.

SINTOMATOLOGIA.—La sintomatología de este estado se resume en:

- 1.—Síntomas de inestabilidad vasomotora. La mujer sufre de bochornos, vértigos, cefaleas, taquicardia y palpitaciones.
- 2.—Aumento de peso, que es casi constante. Los trastornos metabólicos son parecidos a los del eunuoidismo y la acción dinámico-específica está, casi sin excepción, aumentada (hiperfunción pituitaria).
- 3.—Aparecen manifestaciones de carácter nervioso y psíquico, excitabilidad, insomnio, parestesias, neuralgias y frecuentemente se observa la iniciación de psicopatías de involución, especialmente de carácter melancólico.
- 4.—Por fin hay que anotar la corriente asociación de síntomas esqueléticos, artritis reumatoidea y miositis.

Las relaciones de la menopausa con la hipertensión arterial no son, por el momento, muy claras y puede tratarse simplemente de una coincidencia. En todo caso, las hormonas sexuales no son específicamente vasodilatadoras.

HORMONOLOGIA DEL CLIMACTERIO (pág. 566).—Las alteraciones hormonales que ocurren en este período pueden sintetizarse así: se inicia un déficit hormonal del ovario y cada vez esta glándula se hace más refractaria a los estímulos de la hipófisis. Como mecanismo compensato-

rio, la hipófisis secreta en progresión creciente el factor gonadótropo, lo que se comprueba por un aumento de la excreción urinaria. Pero la hiperfunción hipofisiaria no se limita a la esfera gonadótropa, sino que se extiende también a otras tropinas: entre ellas aumenta la producción de la hormona adrenocorticotropa; el aumento de la función suprarrenal es característico de este estado y explica la aparición de sustancias androgénicas, lo mismo que la continuación en la producción de estrógenos. Los andrógenos asumen así la función vicariante de los esteroides ováricos, en el sentido de regular la secreción hipofisiaria y a fuerza de elevarse logran, al cabo de algún tiempo, estabilizar la hiperfunción hipofisiaria de la iniciación del climacterio. Así se explica la masculinización de la mujer en este período.

TRATAMIENTO.—Seguramente no hay una condición en la Clínica que requiera con mayor frecuencia la intervención del médico que el climacterio. Constituye un problema importante no sólo por su frecuencia, sino también por su trascendencia. Los cambios psíquicos que la mujer padece en este período llevan involucrados una multitud de problemas que atañen a su bienestar, a su hogar y a su convivencia social y más aun, en algunos casos adquieren la fisonomía de una verdadera afección mental. Si la base endocrina del trastorno puede sentarse con suficiente seguridad y edificar sobre ella la corrección terapéutica correspondiente, los resultados, sin embargo, deben ser analizados, porque en este problema existen los más variados criterios y también los más inesperados efectos.

El tratamiento razonable, por el momento, no puede ser otro que la administración de sustancias estrógenas. Si todo el desequilibrio deriva del cese de la producción de esta hormona ovárica y si los síntomas que esto induce son debidos a la hiperfunción hipofisiaria, la corrección no podrá ser otra que el reemplazo por la administración medicamentosa de tales sustancias y, efectivamente, cuando ellas se administran a dosis suficientes, puede comprobarse la desaparición en la orina de la H. E. F., con los consiguientes cambios del frotis vaginal. Esto abona la eficacia científica de tal Terapéutica y se opone a la insinuación de muchos de que su efecto es meramente sugestivo. La discusión es más razonable si se refiere a las dosis de estrógeno que es necesario administrar en estos casos; este problema en realidad no puede ser resuelto sino a través de los resultados que se obtienen con los diversos tipos de tratamiento. Son muchos los autores que comunican espléndidos resultados con dosis extraordinariamente pequeñas de estrógenos, como 100 U. I. por día, durante algún tiempo, pero en el otro extremo existen también observaciones sumamente favorables con la administración de dosis elevadas, 250.000 U. I. en un mes, por ejemplo. WERNER y COLLIER han obtenido éxitos notables en mujeres castradas con la administración de 100 unidades rata de Theelin día por metro, y ZONDEK, por otro lado, los mismos resultados con dosis muy grandes. Creemos que en la práctica la solución se encuentra dentro de un término medio y desde hace mucho tiempo acostumbramos iniciar la cura de estas enfermas inyectando 10.000 U. B. de benzoato de estradiol cada 4 o 5 días, hasta completar 50.000 a 60.000 U. B. en el mes. Según la respuesta obtenida al cabo de este tiempo, las dosis serán mantenidas o elevadas, y, obtenida una mejoría importante, iniciamos la reducción de las dosis, combinando la administración oral y parenteral de estrógeno, empleando para la primera vía los estrógenos artificiales (Stilbestrol). El control científico de este tratamiento debería hacerse comprobando las modificaciones que las dosis de estrógeno provocan en la mucosa vaginal: es perfectamente sabido que a dosis adecuadas los estrógenos normalizan el aspecto del frotis vaginal y que estos cambios están generalmente asociados con la mejoría de los síntomas de la menopausa (GOLDZIEHER).

génica, pero ejerce, sin embargo, una típica influencia masculinizante. De este modo, los injertos de testículo, desprovistos de actividad espermato-genética, pueden ejercer una influencia endocrina masculina tan evidente como el testículo normal. Un hecho semejante se observa como consecuencia de la Radioterapia sobre el testículo, que, con una dosis apropiada, suprime la espermatogénesis sin anular la secreción hormonal. Hacemos notar aquí que la operación propuesta por STEINACH, consistente en la ligadura del deferente, no tiene influencia alguna sobre la secreción hormonal, la que no aumenta aunque se mantenga por años la ligadura; la operación no puede, pues, tener otro objetivo que asegurar la esterilidad en virtud de la obliteración de los deferentes.

ACCION DE LA HORMONA TESTICULAR.—Sus efectos son distintos según sea empleada en animales castrados o normales. Puede, en principio, establecerse que tiene dos acciones generales: 1.—Capacita al macho para responder a los estímulos sexuales de la hembra. 2.—Desarrolla y mantiene los órganos de la reproducción en condiciones de efectuar la inseminación.

La administración de la hormona en machos prepuberales produce un desarrollo precoz de los órganos sexuales. La misma hormona, administrada a machos castrados, normaliza el desarrollo de los órganos sexuales y previene su involución.

HORMONA TESTICULAR. TESTOSTERONA.—4-androsten-17 α -ol-3-on. La U. I. de hormonas masculinas corresponde a la actividad de 0,1 mg. de la preparación estándar internacional de Androsterona, apreciada mediante la reacción biológica específica. Se conviene en que tal comparación se refiere al método de la cresta del capón.

MODO DE ADMINISTRACION Y DOSIS.—Se emplean ordinariamente las formas esterificadas de Testosterona, especialmente el propionato, en solución oleosa y por la vía intramuscular. Las dosis fluctúan entre 5-25 mg., administrados por tiempos variables según la modalidad del trastorno en tratamiento. La vía normal de administración es la vía intramuscular; pero se obtienen también resultados con las vías oral y cutánea.

La F. Ch. III provee: **Hormonas masculinas** (Androsterona, D-hidroandrosterona, Testosterona). Son 3 sustancias activas que se han podido aislar de fuentes naturales (testículo, orina de hombres), con una marcada actividad sobre los caracteres sexuales secundarios en animales castrados.

La valoración se hace según convenio internacional, por comparación en capones con una androsterona sintética, facilitada por el National Research Council. La U. I. representa la acción de 0,1 mg. del tipo internacional.

PREPARADOS COMERCIALES:

Perandren. Ciba. Propionato de Testosterona. Ampolletas con 5, 10 y 25 mg. Pomada al 20/00; cada 5 centímetros de la pomada equivalen aproximadamente a 1 g. de pomada, es decir, a 2 mg. de propionato de testosterona. Solución al 50/00. Comprimidos de 1 mg. de metiltestosterona.

Neo-Hombreol. Roche-Organon. Propionato de testosterona. Ampolletas con 5, 10 y 25 mg.

Testoviron. Schering. Propionato de testosterona. Ampolletas con 5, 10 y 25 mg.
Viosterona. Hormona andrógena natural. Ampolletas con 1, 3 y 5 unidades capón.
Ergon. Bayer. Hormona testicular natural, con todos los principios activos del testículo. Estandarizada en unidades G. (2 u. g.=60 unidades gallo. La unidad capón es la cantidad de hormona necesaria que, al ser inyectada por 5 días consecutivos, determina un crecimiento de la cresta de 3 a 7 milímetros al sexto día, en por lo menos el 50% de los animales tratados). Ampolletas con 60 unidades cresta de gallo y grageas con 7,5 unidades cresta de gallo.

Cuadros clínicos

CASTRACION Y EUNUCOIDISMO.—Hay dos clases de deficiencias testiculares: las que se desarrollan antes de la maduración y las que tienen lugar después de la maduración sexual.

Insuficiencias testiculares prepuberales.—Tal deficiencia da lugar al estado de eunucoidismo, en el cual los genitales quedan pequeños, mientras que el esqueleto se desarrolla considerablemente en longitud, por un retardo de la soldadura epifisiaria; la voz permanece infantil; el desarrollo piloso permanece en estado juvenil; la forma del cuerpo, por la falta de desarrollo muscular y por la disposición de la grasa, es de aspecto femenino.

La **insuficiencia testicular postpuberal** se manifiesta solamente por la regresión de los caracteres sexuales secundarios y por la limitación de la capacidad y del deseo sexual.

Los fenómenos característicos de la castración y del eunucoidismo son: ausencia de espermatozoides y de la secreción hormonal del testículo; modificaciones de los tegumentos, especialmente del desarrollo piloso, de la distribución de la grasa; modificaciones de la voz; perturbaciones circulatorias, entre las que se cuentan algunos síntomas semejantes a los que se comprueban en el climacterio, como los bochornos. Pero los síntomas más importantes son los que se refieren al sistema génito-urinario: los genitales externos están defectuosamente desarrollados; el pene, la próstata y las vesículas seminales son muy pequeños, la erección está limitada o ausente, aun cuando pueden observarse a este respecto notables excepciones.

TRATAMIENTO.—El tratamiento con andrógenos está claramente indicado en los casos de orquiectomía bilateral o unilateral grave. Algunas restricciones hay que hacer sobre el momento del empleo de esta Terapéutica hormonal en los niños que demuestran un retardo puberal: se refieren a la imposibilidad de demarcar exactamente la maduración sexual en el hombre y a los inconvenientes graves que el empleo indiscriminado de la hormona sexual puede acarrear (pubertad precoz).

Los preparados que en este caso se emplean son los andrógenos y los factores gonadótropos. Naturalmente que los resultados que se pueden obtener con las sustancias gonadótropas dependen de la capacidad del testículo para secretar su hormona; de allí que carezcan totalmente de interés en el tratamiento de las ausencias testiculares absolutas. Al mismo tiempo hay que hacer notar las diferencias que existen entre estos dos tipos de preparados. Mientras los primeros son sustancias más o menos impuras, aunque actualmente tituladas, la hormona testicular usada en Terapéutica es, en cambio, una sustancia perfectamente definida y con la cual se obtienen resultados constantes. En estos casos, la administración de 20 mg. de propionato de testosterona generalmente da resultados satisfactorios; 75 a 150 mg. por semana parece ser la dosis necesaria para un completo reemplazo hormonal. Dosis menores de 20 mg. 3 veces por semana se demuestran insuficientes para mantener la impregnación de andrógenos en niveles normales, estimada a través de la eliminación urinaria.

Para los casos de substitución muy prolongada o permanente se ha ensayado la implantación subcutánea de tabletas de testosterona y con ello se ha obtenido resultados realmente sorprendentes. Así, por ejemplo, HAMILTON obtuvo un estímulo muy satisfactorio en los eunucos con la implantación de 4 tabletas de Testosterona de 960 mg.

La administración oral de propionato de testosterona va seguida de una real absorción del producto y la androsterona se excreta por el riñón; pero los beneficios clínicos son en realidad pequeños. Parece que la sustancia es inactivada por el hígado. En cambio, la metiltestosterona, dada por vía oral, ejerce un efecto andrógeno mayor, y, sin embargo, su administración no va seguida de una mayor eliminación de sustancias andró-

genas en la orina. Por el momento se trata de procedimientos bastante caros.

La administración percutánea también ha sido ensayada, pero todavía, a este respecto, no hay nada definitivo. El procedimiento es promisor, por la simplificación que representa en la administración.

Resultados.—Se obtiene una pronunciada masculinización, desapareciendo los fenómenos característicos de la insuficiencia testicular. Ya muy precozmente, algunas horas después de la inyección, se observan algunos cambios: la capacidad de erección reaparece (la erección espontánea es muy frecuente en los primeros días del tratamiento); los genitales en general se desarrollan considerablemente, a excepción del testículo. Se producen posteriormente los cambios en la piel, reaparece o crece el pelo sexual, cambia la voz, etc.

Los testículos no asumen su función y el tratamiento es esencialmente un tratamiento de sustitución y de mantenimiento, que debe prolongarse por el resto de la vida.

CRIPTORQUIDISMO.—Véase página 486.

ESTERILIDAD. IMPOTENCIA.—La mayoría de los hombres jóvenes que se queja de impotencia, sufre de la llamada impotencia psíquica, y los pocos casos que la literatura registra de enfermos de este tipo tratados con andrógenos demuestran que la respuesta terapéutica no es muy favorable. Es que, como pasa en todos los tratamientos hormonales, el efecto no se alcanza sino en los casos de verdadero déficit glandular. En la impotencia psíquica, la función testicular es normal y la administración de un suplemento hormonal no puede corregir tal trastorno. Algunos resultados que se obtienen son aparentemente sugestivos. La hormona testicular no tiene efecto afrodisíaco cuando existe una función testicular normal. Cuando ésta es deficiente, el propionato de testosterona aumenta la capacidad de las erecciones, efecto que es proporcional a las tasas de hormona circulante en la sangre; así se explica que haya sujetos con una capacidad de erección suficiente y con bajas cantidades de androsterona urinaria. En las personas de edad, sometidas a tratamiento con andrógenos por hipertrofia prostática, no es frecuente observar el aumento de la capacidad de erección.

~~ejercicio~~

SENILIDAD Y PROSTATISMO.—El hipogonadismo senil es una de las manifestaciones de envejecimiento y es, por consiguiente, ilusorio tratar de retardar la senilidad por la administración de hormona testicular. Aparentemente, la acción de la hormona masculina en la senilidad tiene alguna eficacia, pero sólo dentro de ciertos límites. Hay otros factores, nerviosos, circulatorios, que juegan un rol importantísimo en el mecanismo de la erección y que en el anciano no pueden ser corregidos por la terapia hormonal. Lo mismo puede decirse de las psicopatías de involución que se observan en la senectud y para las cuales se ensaya actualmente este tratamiento, sin que por el momento se haya llegado a conclusiones definitivas.

Más importante es la terapia del prostatismo de la edad avanzada con Testosterona; la impresión general es que se obtiene una mejoría evidente en la mayoría de los casos. En muchos enfermos con retención urinaria completa o incompleta se recupera la función vesical, incluso hasta la normalización; después de algunas inyecciones de andrógenos, la frecuencia de las micciones nocturnas disminuye, la cantidad del residuo

urinario disminuye también y las condiciones generales del paciente mejoran; pero hay que anotar que en la mayoría de estos enfermos, la hipertrofia prostática misma no regresa. LAROCHE y otros autores han señalado, sin embargo, en algunos casos una desaparición de la congestión y de la infiltración, sin regresión del adenoma prostático mismo.

La literatura médica registra resultados favorables con este tratamiento empleando dosis considerables, hasta 1.125 mg. de propionato de testosterona en 2 a 3 meses; se habría obtenido incluso la restauración de la próstata involucionada, tanto en el aspecto histológico como macroscópico.

Las dosis habituales para estos casos varían entre 5 y 25 mg., 2 a 3 veces por semana.

CAPITULO XIV

AVITAMINOSIS

GENERALIDADES

Las vitaminas son sustancias que deben ser suministradas al organismo en pequeñas cantidades para mantener el estado de salud. Se conoce actualmente una veintena, de las cuales más de la mitad ha sido preparada sintéticamente.

La F. Ch. III las define de la siguiente manera: las vitaminas son sustancias orgánicas, relativamente complejas, contenidas en los tejidos animales y vegetales en pequeñas cantidades, indispensables para el desarrollo y reproducción de los animales y que deben formar parte de la alimentación diaria.

La ausencia de una vitamina en la alimentación provoca la aparición de una enfermedad o avitaminosis, cuyos síntomas son característicos en cada caso.

Las avitaminosis pueden producirse experimentalmente en algunos animales de laboratorio, como ser ratas, cobayos y aves, al someterlos a un régimen alimenticio desprovisto de la vitamina respectiva.

Por su modo de acción, prácticamente por presencia, del mismo modo que las hormonas, pueden catalogarse como principios enzimáticos. Las diferencias con las hormonas estriban en que mientras éstas son sintetizadas en el propio organismo, las vitaminas son aportadas con la alimentación y existen preformadas fuera del organismo que las recibe. El deficiente suministro de vitaminas determina la aparición de cuadros característicos, conocidos con el nombre de enfermedades carenciales o avitaminosis. El interés terapéutico de las vitaminas va más allá de los límites de las dietas carenciadas, por cuanto, aún suponiendo una alimentación perfectamente equilibrada y con suficiente contenido vitamínico, pueden existir en los enfermos manifestaciones clínicas y subclínicas de avitaminosis inducidas por defectuosa absorción o inadecuado aprovechamiento de dichos factores. Igualmente, diversas circunstancias de carácter patológico elevan el consumo de vitaminas y si el mayor requerimiento no es satisfecho con la dieta o con la administración de la vitamina pura, aparece también una hipo o avitaminosis. Tales circunstancias se observan preferentemente en el curso de las enfermedades infecciosas y en las enfermedades que comportan trastornos metabólicos a los cuales las vitaminas están ligadas.

Por último, es necesario señalar que la Terapéutica impone en muchos casos regímenes restrictivos que deben ser llevados por el enfermo durante un tiempo prolongado y que involucran el peligro de una avitaminosis si el clínico no toma las medidas conducentes a evitarlas. Los regímenes ricos en grasas y pobres en otros alimentos, como las dietas de la úlcera gástrica y duodenal, son factores que inducen a la carencia de la vitamina C especialmente y, en general, de las vitaminas hidrosolubles. Las dietas hipocalóricas de la cura de la obesidad, de la insuficiencia cardíaca y de las afecciones coronarias; las dietas pobres en grasas para enfermedades de las vías biliares, y las dietas blandas sin residuos, deben ser suplementadas de un modo adecuado en vitaminas o de otro modo llevan a la hipovitaminosis terapéutica.

De gran interés son las relaciones existentes entre vitaminas y hormonas por un lado, entre vitaminas y agentes patógenos por otro. Aparte de la analogía existente en el modo de actuar entre vitaminas y hormonas, la única separación más clara que podría hacerse es la de la posibilidad de que un organismo sea capaz o no de sintetizar algunas de estas sustancias y así se define de un modo más o menos aceptable la diferencia; pero en el aspecto biológico y clínico es dable observar con frecuencia las interacciones existentes entre ellas. En el capítulo precedente hemos dejado en claro los interesantes fenómenos de antagonismo que existen entre la vitamina A y la hormona tiroidea, como asimismo también las relaciones en el sentido de una potencialización, si así pudiera decirse, entre la vitamina C y las hormonas suprarrenales.

En lo que se refiere a las relaciones con los agentes patógenos, en general puede decirse que la enfermedad infecciosa determina un aumento de los requerimientos vitamínicos del organismo y que los estados de carencia propenden, facilitan o agravan el curso de las enfermedades infecciosas.

Pero hay algo más. Se sabe positivamente hoy día que microbios patógenos y no patógenos son capaces de sintetizar ciertas vitaminas y que algunas de ellas aparecen como un elemento derivado del metabolismo de estos gérmenes; nos referimos, por ejemplo, a la presencia de riboflavina en los caldos de cultivo de diferentes cepas de bacilos de Koch y a la síntesis de la vitamina K por la flora microbiana saprofítica del intestino. Hay, pues, excepciones a este antagonismo entre vitaminas y agentes microbianos. Más aun, las interesantes investigaciones llevadas a cabo últimamente sobre la inactivación de los sulfonamidos en presencia del ácido para-amino-benzoico, que es también una vitamina, permiten concluir que esta sustancia ejerció en tal caso un efecto protector sobre el agente patógeno.

La acción de las vitaminas se ejerce con el máximo de efecto en los síndromes carenciales y con ello no hacemos otra cosa que recalcar una regla general valedera también para las hormonas: la insulina ejerce su máximo de efecto en la diabetes y la tiroxina en el mixedema. Del mismo modo, la vitamina D rendirá su máxima utilidad en el tratamiento del raquitismo; la riboflavina, en el tratamiento de la arriboflavinosis, etc.

Algunas vitaminas poseen una acción farmacológica suplementaria que puede eventualmente ser utilizada en algunas circunstancias distintas de las avitaminosis (ver ácido nicotínico, riboflavina); pero por regla general el empleo de estas sustancias está indicado en la corrección de los cuadros carenciales de hipo o avitaminosis y en la prevención de los mismos cuando se administran dietas restrictivas y cuando los requerimientos de dichos factores, por diversas causas patológicas, se encuentran aumentados.

Tratándose de factores alimenticios, es de regla en estos casos la existencia de carencias complejas, es decir, que comprenden varios factores a la vez, y por eso no es de extrañar que tanto en la experiencia como en la Clínica, sea de utilidad la administración conjunta de los factores que se suponen más comprometidos. Esto ha podido ser puesto en claro en la práctica desde el momento en que los clínicos dispusieron de vitaminas puras y sintéticas y que abandonaron las fuentes naturales de suministro de estos preparados.

Lo mismo que en el caso de las hormonas, la Terapéutica inteligente con las vitaminas debería hacerse siempre de acuerdo con los requerimientos de estas sustancias. Para esto partimos de la noción del requerimiento al estado de salud y de las modificaciones que se operan en las distintas etapas de la vida: en la infancia (durante el desarrollo hay aumento de los requerimientos y de aquí la alta frecuencia de las avitaminosis en esta época), en la senectud, en el embarazo y en los diversos estados patológicos.

Señalamos, por último, la noción de que en la vitaminoterapia no existe, en general, el peligro de hiperdosaje, y decimos en general, porque los pequeños y raros accidentes que de vez en cuando pueden observarse con algunos de estos preparados son excepcionales. La hipervitaminosis clínica en realidad no existe y en la experiencia es necesario administrar algunas de estas vitaminas en dosis tan enormes para llegar a la fase nociva que no encuentran ni aproximadamente una comparación con la posología habitual de las mismas vitaminas en la Clínica.

Resumimos las causas de avitaminosis en la forma siguiente:

- 1.—Dieta carenciada:
 - a) alimentación insuficiente o desequilibrada (pauperismo).
 - b) regímenes restrictivos (dieta de enflaquecimiento, dieta hipocalórica de los cardíacos, dieta de la úlcera gastro-duodenal, etc.).
- 2.—Defectuosa absorción o almacenamiento de las vitaminas:
 - a) trastornos digestivos (vómitos, náuseas, diarreas),
 - b) vómito incoercible del embarazo,
 - c) obstrucción biliar,
 - d) aclorhidria,
 - e) lesiones de la célula hepática.
- 3.—Aumento no satisfecho del consumo de vitaminas:
 - a) recién nacido e infancia,
 - b) embarazo y enfermedades infecciosas,
 - c) enfermedades endocrinas (diabetes y dietas ricas en hidratos de carbono),
 - d) alcoholismo.

VITAMINA A

Hace ya mucho tiempo que se conoce la xeroftalmía. El factor de producción de esta enfermedad fué descubierto por MC COLLUM y DAVIS (1914) y designado como vitamina A liposoluble, por habersele encontrado en la mantequilla, en el aceite de hígado de bacalao y en las grasas en general. Con ello se quiso hacer la diferencia con el factor hidrosoluble B, que había sido descubierto algún tiempo antes.

La vitamina A es un factor inestable que se destruye fácilmente por oxidación cuando se calienta en presencia del aire. No se destruye, sin embargo, por calentamiento en ausencia de O₂, como tampoco lo destruye la saponificación de las grasas en que se encuentra. Se cree que en el organismo existen mecanismos que protegen la vitamina A contra la oxidación; uno de ellos podría ser la vitamina E (GORDON SEVRINGHAUS).

Su precursor en la Naturaleza es el llamado betacaroteno. El caroteno es uno de los muchos compuestos llamados carotenoides que existen en la Naturaleza, pero de éstos, sólo 4 carotenoides tienen actividad vitamínica. Los carotenoides más comunes son: el pigmento colorante del tomate, el pigmento rojo de la langosta, el pigmento amarillo del Ta-

raxacum officinale (diente de león) y el pigmento amarillo del cuerpo lúteo. Los 4 carotenoides se designan con los nombres de alfa, beta y gama-caroteno y criptoxantina. El betacaroteno es capaz de desdoblarse por hidrólisis en dos moléculas de vitamina A. La vitamina A, a diferencia de su precursor, es absolutamente incolora.

El betacaroteno sirve como standard internacional de la vitamina A: una unidad internacional (U. I.) representa la actividad propulsora al crecimiento de la rata de 0,0006 mg. del standard de betacaroteno.

El abastecimiento de caroteno para el hombre y para los mamíferos debe hacerse desde fuentes extrínsecas, porque estos organismos son incapaces de sintetizar el pigmento, pero son capaces, en cambio, de almacenar grandes cantidades de vitamina A, con lo que se protegen contra la aparición de los fenómenos de hipovitaminosis cuando la dieta es carenciada o aumentan los consumos por un tiempo relativamente largo. El almacenamiento de vitamina A se hace en el hígado, en la corteza suprarrenal y en la hipófisis en forma de ésteres. Se estima que el hígado humano, en condiciones normales, tiene una reserva de 10 a 20 mg. por 100 g. de glándula. El problema del almacenamiento de la vitamina A en el hígado no sólo tiene esta importancia, sino que también una de carácter comercial, ya que ciertas especies de peces, como el Alibut y el bacalao, concentran la vitamina en forma extraordinaria en su hígado (en el Alibut alcanza esta concentración hasta el 1% del peso del hígado) y permiten una obtención fácil, abundante y barata de vitamina A.

El hiperdosaje de vitamina A, cuando más, suele causar cierto grado de inapetencia; pero este efecto es transitorio y se observa con dosis de 1.000.000 U. I. o más. En la experiencia en animales pueden observarse otros efectos que no tienen interés práctico alguno.

FISIOPATOLOGIA.—La función de la vitamina A es compleja, por cuanto es necesaria para mantener la integridad de muchos tejidos y órganos. Es considerada, en general, como reguladora del crecimiento y de la actividad de los tejidos epiteliales. La carencia de vitamina A produce alteraciones de los epitelios, caracterizadas por inflamación de las capas basales, que pronto se estratifican y queratinizan. Es lo que se llama la metaplasia queratinizante. Estas alteraciones se producen especialmente en el epitelio de las vías génito-urinaria y respiratoria, en el tractus gastrointestinal y en algunas de sus glándulas anexas, como las glándulas salivales y el páncreas; en el ojo se produce una metaplasia de la córnea y de la conjuntiva y cambios en las glándulas lacrimales y en sus conductos. Los casos más graves pueden conducir hasta la ulceración y la necrosis de la córnea, siendo esta última condición la que le dió el nombre de vitamina antixeroftálmica. En la piel también hay cambios: sequedad, aspecto rugoso y erupciones papulares por hiperqueratosis de los folículos pilosos. Las glándulas sebáceas y sudoríparas tienden a atrofiarse también por el mismo proceso de metaplasia. Hay que señalar igualmente los cambios que tienen lugar en la nutrición de los dientes, especialmente durante el período de formación del esmalte y de la dentina y que propenden posteriormente a la producción de caries dentarias.

Del mayor interés es la intervención de la vitamina A en el órgano de la visión, por cuanto produce allí uno de los síntomas más característicos de la avitaminosis A, que se designa como ceguera nocturna (hemeralopia o nictalopia). El mecanismo es el siguiente (GORDON SEVRINGHAUS):

la vitamina A se combina en la obscuridad con una proteína, posiblemente en presencia del ácido fosfórico, para formar el pigmento, rodopsina o púrpura visual. La luz produce la descomposición del pigmento en retineno y proteína. El retineno es un lipoide amarillo-dorado, que bajo la acción de una mayor exposición a la luz se hace blanco; no es un carotenoide. La vitamina A está en la retina y la síntesis de rodopsina no tiene lugar en ausencia del epitelio retinal. La síntesis se debe probablemente a una acción enzimática y hay suficientes pruebas para suponer que no sólo la vitamina A sino que posiblemente las vitaminas C y riboflavina también intervienen. Aunque este ciclo es suficiente y asegura la constante resíntesis de la rodopsina en la obscuridad a partir del retineno y de la proteína, hay siempre, sin embargo, una pérdida por degradación de los productos, por lo que se necesita un constante suplemento de vitamina A. Este llega a la retina por la sangre circulante desde su fuente alimenticia o su almacenamiento hepático.

Una deficiente adaptación del ojo a la obscuridad se produce por carencia de vitamina A. Varios adaptómetros sirven para medir esta reacción; se expone el ojo a una luz de potencia standard por un período de tiempo determinado y se mide después el umbral mínimo de iluminación que el sujeto es capaz de percibir en un campo obscuro. Muchos investigadores están de acuerdo en que la reducción de la capacidad de adaptación a la obscuridad es la más precoz y muchas veces la única manifestación de una hipovitaminosis A.

También pueden obtenerse muy útiles nociones sobre los estados de carencia de vitamina A por la titulación del contenido en esta vitamina del suero sanguíneo. La mayoría de los métodos cuantitativos aprovechan la reacción de CARR-PRICE, la cual da un color azul cuando se agrega tricoloruro de antimonio a una solución que contiene carotenoides. El mejor y más exacto perfeccionamiento de esta reacción es el que comporta el empleo de un colorímetro fotoeléctrico para la determinación de la intensidad del color. Con tal método, los valores de vitamina A son aproximadamente de 80 a 100 U. I. por cc. La muestra de sangre debe tomarse en ayunas.

REQUERIMIENTOS DE VITAMINA A.—Los datos no son absolutamente seguros y hay fuertes discrepancias de opinión para avaluar estos requerimientos. Una revisión de los más recientes trabajos permite decir, con BUTT y LEARY, que en el adulto el requerimiento mínimo para mantener una normal adaptación a la obscuridad en 2 sujetos normales fué de 47 y 57 U. I. por k. de peso. Así podría establecerse, y estarían de acuerdo las cifras de otros autores, que el adulto necesita aproximadamente 2,000 a 4,000 U. I., como lo ha recomendado también la Comisión para el Estudio de la Nutrición de la Liga de las Naciones. El niño en crecimiento necesita una mayor cantidad, avaluable aproximadamente en 2,500 a 8,000 U. I. En lo que concierne al embarazo y a la lactancia, el mismo Comité de la Liga de las Naciones sugiere una cantidad no inferior a 5,000 U. I.

Las necesidades de vitamina A, según diferentes autores, son las siguientes:

- WILBUR (1939) 6,000-8,000 U. I. para niños.
- MUNSELL (1939) 6,000-8,000 U. I. para niños, adolescentes, embarazo y lactancia.
- BOOHER (1938) 6,000-8,000 U. I. durante el crecimiento.
- WILBUR (1939) 8,000-10,000 U. I. para adultos.
- MUNSELL (1939) 6,000-8,000 U. I. para adultos.

BOOHER (1938) 3,000 U. I. para adultos.
Council on Pharmacy and Chemistry: 6,250 U. I. para niños.

Algunos factores fisiológicos afectan la utilización de la vitamina A. El contenido en grasas de la dieta es importante. Cuando se trata de dietas sin grasa, solamente la mitad del caroteno suministrado es absorbida, en comparación con el 80 a 90% que alcanza esta absorción cuando hay cierta cantidad de grasas en la dieta. La bilis naturalmente es indispensable para la normal absorción de las grasas y, por ende, para la absorción de la vitamina y del caroteno, siéndolo mucho más importante para la primera. La administración conjunta de vaselina líquida (aceite mineral) interfiere en la absorción del caroteno y aunque ésta no se ejerce en un grado muy importante, es aconsejable evitar su empleo por períodos prolongados.

Algunas enfermedades, tales como el mixedema y la diabetes mellitus, ofrecen la importante particularidad de mostrar un alto nivel de caroteno en la sangre junto a una baja cantidad de vitamina A, como si en estos casos el organismo fuera incapaz de convertir el caroteno en vitamina. Lo mismo sucede en las afecciones de la célula hepática, en las cuales, además de ser defectuosa la absorción, la utilización no es adecuada, debido a la incapacidad de almacenamiento y de conversión del caroteno en vitamina A. En estos casos el organismo aprovecha sólo parcialmente la vitamina A.

FUENTES DE OBTENCION.—Las mejores fuentes de vitamina A son algunos alimentos, como la mantequilla, la crema, la yema de huevo, los aceites de hígado de pescados y los vegetales de hojas verdes (véase el cuadro con el contenido en vitaminas en los principales alimentos).

La F. Ch. III provee: Vitamina A (antixeroftálmica, protectora de los epitelios, anti-infecciosa): es químicamente un alcohol monovalente y primario que deriva de la ionona y que presenta 5 enlaces etilénicos conjugados.

Se encuentra en cantidad notable junto con la vitamina D en el residuo insaponificable del aceite de hígado de bacalao y de otros peces. En el organismo animal se forma a partir de los carotenos, hidrocarburos muy repartidos en los vegetales y que obran como provitamina A.

Cuerpo sólido, de aspecto oleoso y de color amarillo claro; es soluble en el éter, cloroformo, benceno, acetona y cuerpos grasos; es insoluble en el agua.

Caroteno, provitamina A. (F. Ch. III): Es una mezcla de 3 carotenos isómeros (alfa, beta y gama).

Se obtiene por agotamiento con tolueno, de un extracto de zanahorias desecadas y pulverizadas. Se purifica por cristalización fraccionada, obteniéndose un producto que funde alrededor de 178°.

Cristales rojos con reflejos azuleros, de olor ligeramente aromático y casi insípido. Es prácticamente insoluble en agua, muy poco soluble en alcohol, ligeramente soluble en éter y materias grasas y muy soluble en cloroformo, benceno, éter de petróleo y acetona.

El punto de fusión es de 172 a 175° para el alfa-caroteno, que es fuertemente dextrogiro y de 182 a 183° para el beta-caroteno que es inactivo a la luz polarizada.

Aceite de hígado de bacalao (de la F. Ch. III): Con esta designación se comprenderá el aceite obtenido por calentamiento con vapor de agua de los hígados frescos de Gadidos o de otros pescados, desestearinizado por enfriamiento y con un contenido de por lo menos 600 U. I. de vitamina A y 85 U. I. de vitamina D por cc. de aceite.

Aceite de color amarillo pálido o ambarado, de olor y sabor característicos, poco soluble en agua, soluble en los disolventes orgánicos.

Se valora por procedimientos biológicos.

Emulsión de aceite de hígado de bacalao (F. Ch. III):

Aceite de hígado de bacalao	400	cc.
Benzaldehido	0.15	g.
Esencia de canela	0.15	cc.
Vainillina	0.05	g.
Goma arábica en polvo fino	10	g.
Goma tragacanto en polvo fino	10	g.
Hipofosfito de calcio	6	g.
Sacarina soluble	0.5	g.
Agua	580	cc.
Alcohol	2	cc.

Emulsión de aceite de hígado de bacalao con malta (F. Ch. III):

Aceite de hígado de bacalao	300 cc.
Goma tragacanto en polvo fino	3 g.
Agua destilada	150 cc.
Extracto de malta	c. s. p. 1000 cc.

Vitamina A y ergosterol irradiado (Solución oleosa) de la F. Ch. III:

Vitamina A	120,000 U. I.
Ergosterol irradiado	6,000 U. I.
Aceite de olivas	c. s. p. 1 cc.

PREPARADOS COMERCIALES:

Mina A. (18). Cápsulas con 12,000 U. I.
 Los restantes preparados comerciales contienen las vitaminas A y D:
Adergol. Instituto Bacteriológico de Chile. Concentrado de aceite de hígado de pescados que contiene 60,000 U. I. de vitamina A y 3,000 U. I. de vitamina D por cc.
Carotan. Sanitas. Solución oleosa con 120,000 U. I. de vitamina A y 6,000 U. I. de vitamina D por g.
Vogan. Merck. Solución oleosa con 120,000 U. I. de vitamina A y 6,000 U. I. de vitamina D por cc.
Adetame. Petrizio. Solución oleosa con 5,000 U. I. de vitamina A y 8,000 U. I. de vitamina D por cc.
Haliver Oil simple. Parke Davis & Co. Aceite de hígado de Alibut. Cada gramo contiene 60,000 U. I. de vitamina A y 1,000 U. I. de vitamina D. 10 gotas contienen 10,000 U. I. de vitamina A y 170 U. I. de vitamina D. Cápsulas que equivalen a 10 gotas.
Haliverol. Parke Davis & Co. Aceite de hígado de Alibut, enriquecido en vitamina D. Solución oleosa 55,000 U. I. de vitamina A y 10,000 U. I. de vitamina D por cc. Cápsulas con 11,000 U. I. de vitamina A y 2,000 U. I. de vitamina D.
Aceite de hígado de bacalao concentrado en tabletas. White Lab. 3,120 U. I. de vitamina A y 312 U. I. de vitamina D por tableta.
Aceite de hígado de bacalao. Abbott. Cada g. contiene no menos de 1,500 U. I. de vitamina A y 100 U. I. de vitamina D. Una cucharadita equivale aproximadamente a 4 g.
Aceite de hígado de bacalao fortificado con vitaminas. Abbott. Cada g. contiene no menos de 2,800 U. I. de vitamina A y 255 U. I. de vitamina D.
Aceite de hígado de bacalao con Viosterol. Abbott. Cada g. contiene no menos de 1,500 U. I. de vitamina A y 400 U. I. de vitamina D.
Haliver Oil simple. Abbott. Cada g. contiene no menos de 50,000 U. I. de vitamina A y 850 U. I. de vitamina D. (1 g. aproximadamente 55 gotas) y cápsulas (equivalentes a 10 gotas) con 8,500 U. I. de vitamina A y 145 U. I. de vitamina D.
Haliver Oil con Viosterol. Abbott. Cada g. contiene 50,000 U. I. de vitamina A y 10,000 U. I. de vitamina D. Cápsulas (equivalentes a 10 gotas) con 8,500 U. I. de vitamina A y 1,700 U. I. de vitamina D.
Haliver Oil con Vitamina D natural. Abbott. Cada g. contiene 55,000 U. I. de vitamina A y 10,000 U. I. de vitamina D.
Oladol. Abbott. Aceite de hígado de pescado. Cada g. contiene 55,000 U. I. de vitamina A y 10,000 U. I. de vitamina D. 10 gotas contienen 9,400 U. I. de vitamina A y 1,700 U. I. de vitamina D. Cápsulas, cada una de las cuales equivale a 10 gotas.
AD Aceite de hígado de Percomorph. Abbott. Cada g. contiene 85,000 U. I. de vitamina A y 8,500 U. I. de vitamina D.

Terapéutica por la vitamina A en los estados carenciales

La forma corriente es la administración de aceite de hígado de pescados. La absorción por el tubo gastro-intestinal se hace en buenas condiciones y es la vía normal de administración. La vía parenteral prácticamente no se usa.

XEROFTALMIA Y QUERATOMALACIA.—Es una enfermedad relativamente rara entre nosotros y representa la forma más grave de la carencia de la vitamina A. Su gravedad es debida al peligro de ceguera permanente. El tratamiento consiste en la administración de vitamina A a dosis de 50,000 U. I. a 100,000 U. I. diarias. El pronóstico, en general, es bueno y señala JEGHERS que la adaptación a la obscuridad mejora a las pocas horas de la ingestión de la primera dosis de un preparado activo, y que al cabo de 2 a 3 semanas en el adulto desaparecen las molestias.

HIPERTIROIDISMO.—Existen, como ya lo hemos dicho, pruebas del antagonismo entre la hormona tiroidea y la vitamina A. El animal de experiencia puede ser protegido contra la acción tóxica del extracto tiroideo por grandes dosis de vitamina A. Es posible que esto se deba a la escasez de las reservas de la vitamina en la tirotoxicosis. Sin embargo, no está claramente demostrado que la destrucción de la vitamina se deba a un efecto

tiroideo por sí mismo, pero sí que puede ser la resultante del aumento del metabolismo. La literatura registra diversas publicaciones sobre los resultados que en la Clínica se obtienen en el tratamiento del hipertiroidismo por la vitamina A. WENDT dice que con grandes dosis de Vogan (30 gotas 3 veces al día, que representan 145,000 U. I. de vitamina), 3 pacientes recuperaron su peso y su metabolismo basal volvió aproximadamente a ser normal; otros 2 pacientes mejoraron. La mayoría requiere habitualmente de varias semanas de tratamiento. Por el momento puede decirse que no hay nada definitivo sobre el asunto y que deben esperarse mejores informaciones.

LITIASIS URINARIA.—Una litiasis de las vías urinarias puede obtenerse experimentalmente en animales carenciados; pero no hay datos suficientes para señalar en forma definitiva el factor que interviene. La suposición de que las dietas carentes en vitamina A provoquen una litiasis urinaria en el hombre no ha sido corroborada clínicamente. En consecuencia, no es válida por el momento la indicación de esta Terapéutica, la cual tiene solamente el valor de una proposición.

LESIONES CUTANEAS.—La xeroftalmia con frecuencia se acompaña de alteraciones cutáneas imputables a la misma carencia vitamínica: sequedad de la piel, queratinización, frecuentes infecciones, queratosis pilar, ictiosis folicular. Es curioso anotar que estas lesiones cutáneas solamente aparecen en individuos que han traspasado la pubertad y no en los niños, y que son más frecuentes en el hombre que en la mujer. El 90% de los enfermos que manifiestan síntomas cutáneos tienen también síntomas oculares. Las lesiones aparecen primero en la superficie ántero-lateral del antebrazo. BUTT y LEARY obtienen los mejores resultados con la administración de 100,000 U. I. durante 2 a 3 meses.

AFECCIONES DE DIVERSO ORDEN: enfermedad celíaca, ictericia catarral y enfermedades en que está perturbado el pasaje biliar.—La vitamina A se llamó también inicialmente vitamina antiinfecciosa, debido a que los animales con xeroftalmia presentaban con gran frecuencia infecciones de carácter grave, que no eran impedidas por la vitamina D, y que curaban, en cambio, por la administración de aceite de hígado de bacalao o de caroteno. Los animales en avitaminosis A son susceptibles a una cantidad de infecciones experimentales, producidas por inoculación oral o intraperitoneal. El mecanismo de esta pérdida de la resistencia a la infección no está muy bien esclarecido. Posiblemente la intervención de la vitamina A en el mantenimiento de las condiciones normales de los epitelios juega un rol importante, ya que la carencia produce una degeneración de ellos. En el caso del epitelio respiratorio, las alteraciones de las membranas mucosas son indudablemente la causa de estas infecciones espontáneas. Se sabe con seguridad que por lo menos los mecanismos inmunitarios en estos casos no están alterados y es por ello que el nombre de vitamina antiinfecciosa no conviene, si se le aplica en el sentido estricto de la palabra.

Como conclusión para la Clínica puede decirse que una gran deficiencia de vitamina A rebaja la resistencia del hombre a las infecciones y que la administración de la vitamina A durante el curso de una infección no tiene un efecto benéfico sino cuando existe una gran deficiencia. Hay pruebas suficientes de que la carencia marcada de vitamina A puede aumentar también la duración y la gravedad de las afecciones respiratorias en el

hombre y que una adecuada administración de vitamina A puede disminuir la severidad de las infecciones en personas moderadamente deficientes.

Como complemento a lo ya dicho señalamos que se ha ensayado el tratamiento de quemaduras, úlceras e infecciones de la piel por la vitamina A con aplicación de unguentos que contienen aceite de hígado de bacalao o productos concentrados de esta vitamina. Los trabajos experimentales que se han hecho, como complemento de las pruebas clínicas en las que se señalan algunos resultados útiles (LOHR), dejan mucha duda acerca de la acción específica de las vitaminas contenidas en preparados de aplicación local. LAUBER y ROCHOLL creen que los unguentos son inútiles y LUNDH, estudiando la cicatrización de las heridas producidas en el cuy y tratadas con los unguentos, no ha observado diferencias con los animales testigos; concluye diciendo que el aceite de hígado de bacalao no facilita la cicatrización.

Para terminar reproducimos las conclusiones del Cooperative Committee on Vitamines, sobre los asertos permisibles en el momento actual para la vitamina A.

- 1.—La evidencia de que existe la vitamina A y de que juega un rol en la nutrición se basa en el hecho de que hay una afección ocular característica, llamada habitualmente xeroftalmía, que es la resultante de una deficiencia de esta vitamina.
- 2.—Se está de acuerdo en que generalmente los primeros síntomas o por lo menos uno de los primeros síntomas clínicos de deficiencia de vitamina A es la ceguera nocturna o nictalopia. Para este tipo de ceguera nocturna, la vitamina A es específica. Hay casos de nictalopia que no responden al tratamiento de vitamina A. Estos pueden ser debidos a un defecto causado por enfermedades distintas de la avitaminosis A. En vista de este aserto, no es aceptable la indicación de administrar vitamina A a los conductores de automóviles, con el objeto de disminuir los peligros de accidentes durante la noche.
- 3.—La vitamina A es eficaz en el tratamiento de algunos tipos de hiperqueratosis de la piel de personas que sufren un grado leve de deficiencia de vitamina A.
- 4.—Hay pruebas de que la vitamina A es una ayuda en el restablecimiento de la resistencia del organismo a las infecciones pero sólo cuando hay un agotamiento de las reservas de vitamina. No se ha demostrado ciertamente que haya un efecto específico sobre los resfriados, influencias y otras afecciones por el estilo, como tampoco se ha demostrado que la ingestión de vitamina A en exceso por el niño normal sea una ayuda en la prevención de este tipo de infecciones.
- 5.—La carencia de la vitamina A da por resultado un retardo del crecimiento cuando los depósitos del organismo han sido agotados; pero hay que señalar que la vitamina A no es más importante que cualquiera otra vitamina, que los elementos minerales esenciales o que los amino-ácidos para el normal desarrollo. Las afirmaciones que tienden a dar la impresión de que la vitamina A es más importante en los procesos del crecimiento que cualquier otro elemento esencial, deben ser consideradas como equivocadas y objetables.
- 6.—Hasta el momento no hay una suficiente evidencia que garantice la propaganda de que la administración de vitamina A prevenga la formación de cálculos renales en el hombre, ni que sea de beneficio en el hipertiroidismo, anemia, condiciones degenerativas del sistema nervioso, quemaduras y ulceraciones de la piel.

COMPLEJO VITAMINICO B

NOMENCLATURA.—El complejo vitamínico B tiene el mérito de haber sido el punto de partida de los conocimientos sobre este importante capítulo de las enfermedades de la nutrición que són las avitaminosis, y de constituir, aun hoy día, después de 30 años, una fuente extraordinariamente fecunda de investigación para biólogos y clínicos.

En efecto, todo lo que sabemos deriva de los trabajos de los médicos holandeses EIJKMAN, GRIJNS y FUNK, sobre la etiología del beri-beri; ellos dejaron sentado de un modo incontestable la revolucionaria teoría de que la enfermedad en cuestión, a pesar de presentar ciertas similitudes con enfermedades infecciosas, era producida por "deficiencia de ciertas sustancias, que llamaremos vitaminas; y hablaremos de vitamina de beri-beri y de escorbuto como de la sustancia que previene la correspondiente enfermedad" (FUNK, 1911). Las pruebas clínicas y la reproducción experimental de estados de avitaminosis abren desde este momento nuevas sendas de exploración y estudio, cuyos resultados para el progreso de la Medicina y de la Higiene podemos, desde ya, calificar de trascendentales por cuyo alcance futuro somos incapaces de vaticinar.

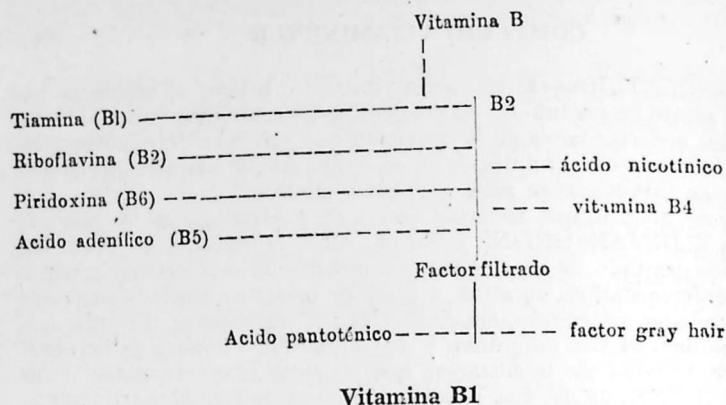
Entre los años 1900 y 1914 se supuso que la vitamina B, cuya carencia producía el beri-beri en el hombre y la polineuritis en la paloma, era una entidad simple; más tarde, diversos autores observaron que el factor hidrosoluble sinónimo de vitamina B o antiberi-beri no era uniformemente sensible a la acción del calor. Una razonable duda de que el factor B no fuera un factor simple se manifestó y luego, GOLDBERGER y TANNER (1925) anunciaron que la pelagra era una avitaminosis que curaba con levadura de cerveza y designaron PP al factor esencial en ella contenido. SMITH y HENDRICK, sometiendo esta levadura al autoclave y destruyendo así el factor termolábil (antiberi-beri) observaron la persistencia de la propiedad antipelagrosa; el factor PP termoestable se ubica así en una fracción diferente del complejo B.

A partir de este momento, año tras año, se identifican nuevos factores y se sintetizan muchos de ellos:

	Aislado	Sintetizado
Tiamina	1926	1936
Acido nicotínico		1937-38
Riboflavina	1936	1935
Vitamina B6		1938
Acido pantoténico	1938	1940

Nomenclatura:

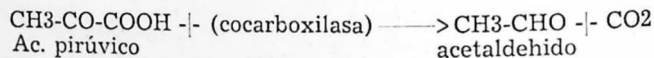
- Vitamina B = Complejo B (nomenclatura inglesa).
- Vitamina B1 = tiamina = aneurina = vitamina antiberiberi = vitamina antipolineurítica.
- Vitamina B2 = complejo B menos B1 (nomenclatura inglesa) = vitamina G = riboflavina.
- Vitamina B4 = factor debilidad muscular.
- Vitamina B5 = ácido adenílico = factor crecimiento de la rata y de mantención del peso del pichón (Vitamina B3?).
- Vitamina PP = ácido nicotínico.
- Acido pantoténico = factor dermatitis del pollo.



La identificación y la síntesis de la vitamina B1 se hizo en 1936 por WILLENS y colaboradores. El nombre de tiamina, propuesto por WILLENS y deducido de su estructura química, fué aceptado por la Conferencia Americana de Estandarización y por el Council on Pharmacy and Chemistry, desechando el nombre de aneurina, propuesto por JANSEN en 1926. En Europa todavía se conoce con el nombre de aneurina, pero en América y entre nosotros ha sido substituído.

La estructura de la tiamina comprende un tiazol y una pirimidina (GORDON SEVRINGHAUS). El desdoblamiento puede hacerse fácilmente en soluciones alcalinas, con pérdida de sus propiedades biológicas. El factor temperatura tiene gran importancia para su estabilidad.

Es lo más probable que las funciones de la tiamina en el organismo se deban, si no enteramente, por lo menos en parte a la formación de un éster fosfórico, llamado cocarboxilasa. Este cuerpo actúa como un coenzímo para facilitar la descarboxilación del CO₂ en ciertas circunstancias, estando ligado al metabolismo del ácido pirúvico, de acuerdo con la ecuación siguiente:



Así la vitamina B1 ocupa una posición importantísima en el metabolismo de los hidratos de carbono. En ausencia de tiamina, el ácido pirúvico se acumula en la sangre y en los tejidos. El hecho ha sido comprobado no sólo en la experiencia sino también en los casos clínicos de beri-beri.

La tiamina se encuentra abundantemente en la levadura, en las capas germinales de los granos de cereales y en los tejidos animales. Muchos alimentos contienen apreciables cantidades de complejo B, pero la concentración en uno solo de los alimentos es demasiado pequeña para las necesidades diarias de un individuo, las cuales deben ser satisfechas de fuentes diferentes. Desde que las harinas han sido muy refinadas, se ha producido una seria reducción en el contenido de esta vitamina. Así, COWGILL señala que las antiguas harinas de trigo, que se prepararon cuando aparecieron los primeros molinos modernos, contenían 1,65 U. I. por g., lo que significa un 62% del total de la vitamina contenida en el trigo. Hoy día, en cambio, con los más modernos métodos de molienda, su contenido ha descendido a 0,15 U. I. por g., o sea, 5,5% del contenido original del trigo. Así se explica la preocupación actual de las autoridades sanitarias para devolver,

por un procedimiento artificial, el contenido vitamínico al pan y a otros alimentos. Aparte del pan, los alimentos más apropiados para atender a las necesidades de tiamina del organismo, son las carnes, especialmente carne de vaca, hígado, carne de cerdo, las leguminosas, nueces y huevos. Sobre el contenido en esta vitamina de los principales alimentos véase la tabla correspondiente.

La tiamina es bastante resistente al calor; de allí que la cocción destruya sólo una cantidad mínima; debe estimarse que los procedimientos culinarios corrientes substraen sólo un 25 a 40% de la tiamina de los alimentos.

UNIDAD INTERNACIONAL.—Se entiende por U. I. de vitamina B1 a la actividad vitamínica de 3 gamas del preparado standard (1 mg. = 333 U. I.).

Además existe la unidad SHERMAN de vitamina B1, que es la cantidad que dada diariamente a una rata, previamente colocada en avitaminosis B1, basta para provocar un aumento de peso de 3 g. diariamente durante un período experimental de 4 semanas.

REQUERIMIENTOS.—De los trabajos de COWGILL se deduce que el requerimiento normal del adulto en esta vitamina es de 1 mg. (333 U. I.) diariamente para prevenir las manifestaciones de déficit. Pero hay que hacer notar que los requerimientos varían considerablemente de un individuo a otro y en un mismo individuo según las circunstancias. Como regla general, la necesidad de este factor está en función del valor calórico total de la dieta. COWGILL sugiere la siguiente fórmula:

Requerimiento de tiamina = peso corporal x requerimiento calórico x k.

Resulta así que un hombre pequeño que come una dieta rica para atender a un esfuerzo físico grande, requiere más vitamina que un hombre grande con una existencia sedentaria.

Pero más importante todavía es el requerimiento variable de tiamina según la composición cualitativa de la dieta, es decir, según la proporción de grasa y carbohidratos que contenga: mientras más grasas menos unidades de tiamina, mientras más hidratos de carbono en la dieta mayor necesidad de tiamina.

Requerimiento según diversos autores:

Council on Pharmacy and Chemistry de la A. M. A. (1939) 50 U. I. para niños, 200 para adultos.

COWGILL (1938) 80 U. I. en niños.

MUNSELL (1939) necesidades para niños de acuerdo con el peso, más que el adulto.

MUNSELL (1939) 300 a 400 U. I. para el adulto.

ELVEHJEM (1938) 300 a 600 U. I.

COWGILL (1938) 280 U. I. para el hombre.

COWGILL (1938) 15 a 20 U. I. por 100 calorías durante el embarazo y la lactancia.

MUNSELL (1939) necesidades mayores durante el embarazo y la lactancia que fuera de estos períodos.

FISIOLOGIA DE LA TIAMINA.—Distribución, absorción, eliminación, acción sobre el tractus intestinal, corazón y sistema nervioso.—La capacidad del organismo para almacenar tiamina es relativamente limitada, lo que tiene una trascendencia grande en relación con situaciones clínicas y que se ha podido establecer que el hígado prácticas higiénicas y dietéticas. Se ha podido establecer que el hígado

do es el órgano más rico en esta sustancia y que llega a contener 10 veces la cantidad de tiamina del músculo estriado. El riñón contiene más o menos la mitad y el cerebro aproximadamente un tercio de la cantidad del músculo, pero hay que señalar que el corazón es casi tan rico en vitamina B1 como el hígado. En la sangre, en el bazo y en los pulmones sólo se encuentran indicios. Si se provoca una sobrecarga de tiamina, la plétora de vitamina en la sangre tiende a eliminarse por la orina porque esta vitamina es hidrosoluble; su presencia en la orina puede ser comprobada fácilmente y este hecho tiene también trascendencia en la Clínica, pues permite averiguar el estado de aprovisionamiento del organismo en esta vitamina. Una poliuria sostenida exagera las pérdidas de vitamina B1 y puede conducir a un estado de carencia. Es la opinión de varios investigadores que una excreción diaria de menos de 12 U. I. (correspondiente a una concentración media de 1 U. I. por 100 cc.) permite presumir que el contenido de la dieta en vitamina B1 es menor que el adecuado.

En el tractus digestivo, la vitamina B1 no produce ninguna disfunción especial. No existe impedimento a la acción trípica y eréptica de la digestión, y la anorexia, que es un síntoma característico de deficiencia de vitamina B1, no tiene una explicación suficientemente clara. Lo que se observa sí claramente en los animales en carencia vitamínica o en ayuno prolongado, es un incremento en la amplitud, número e intensidad de las contracciones intestinales, lo mismo que la modificación de la respuesta a fármacos como la atropina, la ergotina, el cloruro de bario. MOLITOR y SAMPSON han averiguado la influencia de la vitamina B1 en la función intestinal, usando el intestino del conejo suspendido en solución de RINGER: la parálisis de los movimientos provocada por la solución de RINGER con papaverina no es anulada por la tiamina. Es que la vitamina B1, a diferencia de otras drogas, no tiene un efecto demostrable sobre el intestino del organismo normal y sus acciones se ejercen solamente en presencia de un déficit vitamínico.

Importante papel juega la acidez gástrica en la protección de la vitamina B1. La revisión de los casos de hipovitaminosis demuestra la coexistencia de aclorhidria o hipoclorhidria en un buen número de casos. Este hallazgo tiene importancia porque demuestra cómo la vitamina B1 es protegida por la acidez gástrica contra la destrucción que sufre en el medio alcalino de los jugos intestinales. Si este factor de protección falta, se facilita la avitaminosis B1.

La absorción por el tubo gastro-intestinal se hace en forma enteramente satisfactoria, a menos que existan condiciones tales como gastritis, náuseas, vómitos, hiperemesis gravídica, diarreas, colitis ulcerosa y otras; pero al mismo tiempo cabe hacer notar que el intestino provee, como todo hace pensarlo por los documentos ya existentes, por intermedio de su flora microbiana, a la síntesis de esta vitamina. La determinación de los ingesta y excretas de tiamina llevaron a sospechar que había un factor que intervenía en este sentido y los trabajos de GUERRANTT han probado que la síntesis de vitamina B1 tiene lugar en el ciego por microorganismos. Para que el animal se beneficie con esta nueva fuente de vitamina B1 es necesario que se haga coprófago.

El corazón presenta perturbaciones características en la carencia de vitamina B1; pero hay que señalar desde luego que la vitamina B1 carece absolutamente de influencia sobre el corazón normal y sólo la ejerce cuando se la administra en un estado carencial. El fenómeno típico es la bradicardia; se produce en la rata con dietas apropiadas y se acompaña generalmente de una hipertrofia cardíaca, siendo el tejido auricular más sensible que el ventricular.

Su intervención en el mantenimiento de las condiciones normales del sistema nervioso es un hecho conocido desde antiguo y valió a la tiamina el nombre de vitamina antipolneurítica. Es también el factor que ha conme de polineuritis; responden especialmente bien a la administración de vitamina B1 las polineuritis alcohólicas (que se saben producidas por la carencia de esta vitamina y no por acción directa del alcohol) y la polineuritis del embarazo. Mayores detalles sobre el asunto se darán al hablar del tratamiento del beri-beri.

La F. Ch. III provee: **Levadura de cerveza** (Hongos Ascomycetes). Está constituida por la levadura de fermentación (*Saccharomyces cerevisiae* Meyen) lavada con agua, y después desecada. La desecación deberá practicarse en el vacío y a una temperatura inferior a 40°. La levadura se pulveriza en seguida y se pasa por un tamiz N° 2. Polvo amarillento o de color gamuza, de olor aromático y de sabor ligeramente amargo. Al microscopio la levadura se presenta bajo la forma de células aisladas o aglomeradas, redondas u ovoides, de 2 a 10 micrones de diámetro. Se valora por procedimiento químico (Nitrógeno) y biológico.

Clorhidrato de tiamina (Vitamina B1, Vitamina F, Vitamina antiberibérica, Aneurina): Polvo blanco cristalino, soluble aproximadamente en 1 parte de agua y 100 de alcohol; es soluble en glicerina e insoluble en éter.

El tipo internacional de tiamina está constituido por el clorhidrato de tiamina cristalizado y la U. I. está representada por 3 gamas de este clorhidrato (se valora por procedimientos químicos).

PREPARADOS COMERCIALES:

Cerevesina. Petrizio. Levadura de cerveza desecada, en polvo.

Tabletas de Levadura de cerveza. Mead.

Levadura de cerveza, tabletas. Abbott. Con 22 U. I. de B1 y 12 U. Sherman de vitamina G.

Vitamina antipolneurítica. Sanitas. Extracto concentrado de complejo B, principalmente tiamina. Ampolletas de 2 cc. con 500 U. I. de tiamina.

Complejo de vitamina B. Lederle. Oral (por cucharadita): 1.5 mg. de cloruro de tiamina; 0.6 mg. de riboflavina; 15 mg. de ácido nicotínico; 20 U. rata de factor B6 y 20 U. rata del factor filtrado), cápsulas (1 mg. de cloruro de tiamina; 0.25 mg. de riboflavina; 2 mg. de ácido nicotínico; 13 U. de B6 y 12 U. del factor filtrado) y parentérico (3 mg. de cloruro de tiamina; 0.5 mg. de riboflavina; 10 mg. de ácido nicotínico; 45 U. de B6 y 30 U. de factor filtrado).

Tonopron. Sanitas. Grageas con: extracto de levadura hidrolizada 0.3 g.; Vitamina B1 1 mg.; Vitamina B2 0.5 mg.; ácido nicotínico 5 mg.; piridoxina 0.5 mg.; ácido paraaminobenzoico 5 mg.; inositol 0.5 mg.; ácido pantoténico 0.1 mg.; biotina no dosificado.

Preparados con cloruro de tiamina puro:

Mina B. "18" Tabletillas con 1 mg.

Betamin. Sanitas. Ampolletas con 2, 10 y 30 mg. Tabletillas con 1 mg.

Betina. Petrizio.

Beneurit. Bioquímico.

Betaxina. Bayer. Tabletillas con 1 mg. y ampolletas con 2 y 25 mg.

Betabion. Merck. Tabletillas con 1 mg. y ampolletas con 2 y 10 mg.

Cloruro de tiamina. Abbott. Tabletillas con 0.33, 1 y 3.3 mg.; ampolletas con 1, 6.6 y 10 mg.

Elixir de tiamina. Abbott. Cada onza flúida corresponde a 2,200 U. I.

Clorhidrato de tiamina. Squibb. Tabletillas con 1.5 y 10 mg. y solución con 100 mg. por cc.

Clorhidrato de tiamina. Parke Davis & Co. Ampolletas y solución con 6.66; 10; 33.3 y 50 mg. por cc.

Clorhidrato de tiamina. Mead. Tabletillas con 0.75 y 3 mg.

Clorhidrato de tiamina. Smaco. Tabletillas con 1 y 3 mg. y ampolletas con 3 y 10 mg.

Clorhidrato de tiamina. Upjohn. Tabletillas con 0.3; 1; 3 y 5 mg.; ampolletas con 3 y 10 mg. y solución con 10 y 50 mg. por cc.

Clorhidrato de tiamina. Merrell. Tabletillas con 1 y 3 mg.; ampolletas con 1; 6 y 10 mg. y solución con 10 y 50 mg. por cc.

Clorhidrato de tiamina. Schieffelin. Tabletillas con 1; 3.3 y 5 mg. y ampolletas con 1 y 10 mg.

Clorhidrato de tiamina. Wyeth. Tabletillas con 1; 3 y 5 mg. y solución con 50 mg. por cc.

Los alimentos más ricos en vitamina B1 son el germen de trigo, la levadura de cerveza, el arroz, la carne y vísceras de animales, cereales de grano entero y pan integral, callampas, frutas en general, leche, nueces.

HIPERDOSAJE Y ACCIDENTES DE LA TERAPIA CON VITAMINA B1.—No se han observado síntomas de hiperdosaje dando 2,500 U. I. o

más en animales de experiencia. La vitamina B1 ha sido administrada a individuos normales a dosis de 500 mg. diariamente durante un mes, sin que haya aparecido ninguna molestia imputable al medicamento. Se ha administrado igualmente hasta 100 mg. por la vía endovenosa en el hombre, sin efectos nocivos. En la literatura se registran unos pocos casos, que no pueden estimarse como accidentes de hiperdosaje, sino simplemente como manifestaciones de sensibilización al producto. Así, por ejemplo, LAROS, ha relatado el caso de una mujer a la cual se le administraban dosis de 25 mg. de clorhidrato de tiamina; después de algún tiempo, con renovadas inyecciones, la enferma presentaba crisis violentas de estornudos y algún tiempo después tuvo otras manifestaciones de hipersensibilidad caracterizadas por edema angioneurótico de la cara y labios, erupción urticarial, crisis de disnea y de asma. Hubo de administrar adrenalina para controlar tales estados. Se trata, como se ve, de un shock de tipo anafiláctico por el producto. SHIFF relata otro caso en que la inyección intramuscular de clorhidrato de tiamina fué seguida, al cabo de 1 o 2 minutos, de un colapso grave. Como en el caso anterior, pudo comprobarse que el accidente se debía a una hipersensibilidad al medicamento evidenciada por la prueba cutánea.

Con el uso continuado de altas dosis de tiamina, 40 mg. durante varias semanas, por ejemplo, se han citado algunos síntomas de hiperdosaje que en conjunto semejan a las manifestaciones del hiperdosaje del extracto tiroideo: cefaleas, irritabilidad, insomnio, pulso rápido, temblor y decaimiento. Para referir tales síntomas a una intoxicación con tiamina se ha hecho la prueba de la suspensión y la reanudación del tratamiento, logrando suprimir o hacer reaparecer los síntomas, según los casos.

TERAPEUTICA POR LA VITAMINA B1 EN LOS ESTADOS CARENCIALES. BERI-BERI.—Es una enfermedad que existe en el Oriente y que entre nosotros puede observarse sólo en las formas atenuadas de hipovitaminosis B1 o beri-beri seco, como también se llama. En el adulto es una enfermedad generalmente crónica, que se manifiesta por debilidad, anorexia, fatiga, dolores vagos en varias partes del cuerpo, nerviosidad, cefaleas; sensibilidad muscular y aceleración cardíaca, son también muy frecuentes. El compromiso del sistema nervioso produce a la vez signos y síntomas de neuritis periférica ascendente con dolores intensos en los músculos, impotencia funcional y calambres. Habitualmente existe un dolor con el carácter de quemadura en los pies. Se comprueban parestesias y disminución, hasta la abolición completa, de los reflejos tendinosos. El compromiso de las extremidades superiores se hace siempre más tardíamente y a medida que progresa aparecen atrofia muscular y trastornos tróficos de la piel. Pero no sólo los nervios periféricos están afectados; se observa también un compromiso del sistema nervioso vegetativo, tanto simpático como parasimpático, estando este último siempre más intensamente dañado. Las alteraciones histológicas de carácter degenerativo que tienen lugar en los nervios periféricos no son debidas exclusivamente a una carencia de tiamina y es seguro que existen otros factores, aun desconocidos, que la influyen. La mejoría clínica obtenida por la administración de tiamina no basta para afirmar el factor etiológico exclusivo de este agente. Conjuntamente con las alteraciones nerviosas aparece el edema beri-beri, acantonado al principio a los tobillos y gradualmente ascendente, llegando al desarrollo de una hidropesía o anasarca con ascitis e hidrotórax. Estos síntomas se explican como consecuencia de una hipoproteíemia; pueden ser también la resultante de un edema cardíaco sumado al edema primitivo del beri-beri. Muy interesantes son las alteraciones cardio-

vasculares que aparecen en la enfermedad: la taquicardia, uno de los síntomas más precoces, se acompaña pronto de manifestaciones de insuficiencia cardíaca, disnea, cianosis, retardo de la velocidad circulatoria, dolores de carácter anginoso, aparición de soplos de dilatación, aumento de la presión venosa, congestiones viscerales, etc., y el electrocardiograma demuestra al mismo tiempo modificaciones groseras (disminución de la onda T, alargamiento del segmento S-T y extrasístoles). El examen de la sangre demuestra habitualmente una anemia secundaria, de carácter banal, una disminución de las proteínas, generalmente por debajo del nivel crítico para la formación de edemas, hiperglicemia e hipercolesterolemia.

En los llamados beri-beri secos la enfermedad se manifiesta en sus formas neurológica o cardíaca; faltan los edemas, los transudados en las serosas y las demás manifestaciones del anasarca. Se trata solamente de una variedad de la afección, sin diferencia alguna en el aspecto etiológico.

CORAZON BERI-BERI.—El compromiso cardiovascular en el beri-beri ha sido perfectamente conocido desde que se tiene la noción de la afección. Lo importante es que posteriormente algunos autores, entre ellos WAISS y WILKINS, relataron la existencia de cardiopatías debidas a la falta de tiamina y a las cuales dieron el nombre de corazón beri-beri. Las alteraciones naturalmente son en todo semejantes a las que se observan en el cuadro sintomatológico del beri-beri, sólo que en este caso aparecen aisladamente. Se registran entre los síntomas ataques paroxísticos de dolores precordiales, taquicardia, cianosis, disnea y los síntomas habituales de la insuficiencia cardíaca de tipo congestivo; constantemente el corazón está aumentado de tamaño y no es raro que este aumento se haga desproporcionadamente mayor en las cavidades derechas. Los cambios electrocardiográficos son marcados pero no característicos. El comienzo de la afección es generalmente brusco. En todos los enfermos puede comprobarse el antecedente de una dieta inadecuada o de la intoxicación alcohólica. La enfermedad parece no ser frecuente, pero tiene un interés grande, por cuanto la corrección del trastorno se hace de un modo verdaderamente espectacular por la administración de la vitamina. WENKEBACH dice de un modo pintoresco "que cuando se administra vitamina B1 a estos enfermos, la hipertrofia cardíaca funde como el hielo al sol".

POLINEURITIS ALCOHOLICA.—Las alteraciones del sistema nervioso periférico que se observan en los individuos que consumen grandes cantidades de alcohol, fueron rotuladas y lo son todavía como polineuritis alcohólica. Con ello se asignaba al alcohol la responsabilidad etiológica del trastorno. Hoy día sabemos que la desnutrición causada por el reemplazo de los alimentos por el alcohol conduce a un estado carencial. Este concepto fué sugerido por primera vez por SHATTURK, en 1928, y posteriormente ha sido aceptado por todos los autores.

Al aporte calórico representado por el alcohol, que cubre total o casi totalmente las necesidades calóricas del sujeto, se añade el factor gastritis, que, como ya lo vimos, conduce a la supresión de uno de los elementos de protección de la vitamina B1 y con ello se agrega un segundo mecanismo de avitaminosis en el alcohólico.

Los síntomas son los de una neuritis periférica, con impotencia funcional y dolores en las extremidades; hay también trastornos en la sensibilidad (hipoestesias, hiperestesias o anestesia completa). Son las extremidades inferiores las más comprometidas; pero en los casos más graves abarca el proceso también las extremidades superiores. En realidad, la sintomatología nerviosa es idéntica a la del beri-beri.

POLINEURITIS DEL EMBARAZO.—Se produce como consecuencia del estado carencial inducido por vómitos prolongados o incoercibles. La mujer embarazada agota rápidamente sus reservas de glicógeno hepático, quema las grasas y la acidosis aparece. Esta acidosis es el exponente de una falta de carbohidratos; pero al mismo tiempo es un mecanismo de protección, temporal naturalmente, contra la aparición de los síntomas de avitaminosis B1, ya que, como lo dijimos, las dietas ricas en grasa tienen la propiedad de economizar vitamina B1. Si la condición se prolonga, este mecanismo de protección deja de ser suficiente y aparecen los primeros síntomas de la polineuritis del embarazo. Junto con la alimentación insuficiente debida a la hiperemesis, concurre a producir la avitaminosis el aumento de los requerimientos propios del embarazo.

HIPERTIROIDISMO.—La tirotoxicosis, elevando el metabolismo basal, eleva también el requerimiento de vitamina B1. Así se explica la frecuencia con que estados, por lo menos de subvitaminosis B1 se asocian al hipertiroidismo.

Por fin hay una serie de otras condiciones clínicas y cuadros nosológicos en los que está indicado el empleo de la vitamina B1 y a los que sería largo referirnos en detalle. Resumimos en esquema todos estos síndromes:

- 1.—Carencia de vitamina B1 por factores dietéticos: beri-beri, polineuritis alcohólica, otras polineuritis de nutrición, como la de la diabetes, de la anemia perniciosa, de los estados caquéticos.
- 2.—Carencia de vitamina B1 por aumento de los requerimientos: embarazo, lactancia.
- 3.—Polineuritis por intoxicaciones diversas: intoxicación arsenical, intoxicación plúmbica, intoxicación morfínica, encefelopatías alcohólicas, psicosis de KORSAKOW, delirium tremens, alucinosis alcohólica.

DIAGNOSTICO DE LA HIPOVITAMINOSIS B1 Y DE LOS ESTADOS SUBCLINICOS.—Como tales estados ofrecen serias dificultades de diagnóstico debido a la vaguedad de los síntomas (que se esquematizan así: 1.—antecedentes: dieta inadecuada, excesivo consumo de hidratos de carbono, pobreza de vitamina B, grasas y proteínas; 2.—pérdida de peso; 3.—astenia; 4.—anorexia; 5.—irritabilidad y cambios de la personalidad, cansancio, molestias gastrointestinales, constipación, diarreas, flatulencias), se han propuesto pruebas de titulación en la orina, que tampoco han resuelto el problema. Con esto la prueba terapéutica ha pasado a ser el elemento de juicio más aceptado: si el enfermo sin más tratamiento que tiamina por vía parenteral y sin modificación de su dieta mejora o sana, no cabe duda que se trata de una auténtica hipovitaminosis B1.

Recientemente se ha propuesto para el diagnóstico de esta enfermedad el estudio de la hiperglicemia provocada. LEPORE y GOLDBER estudiaron esta prueba en 30 enfermos y pudieron observar que la curva de hiperglicemia estaba alterada en 28 de los 30 pacientes. Se trata de una curva baja o chata, en que la hiperglicemia máxima no excede de 40 cg. o/oo por encima del nivel inicial durante un periodo de 2 a 3 horas que sigue a la inyección de 1 g. de glucosa por k. de peso. En el término medio de estos enfermos se encontró una elevación de apenas 14 cg. o/oo a los 30 minutos, 5 cg. al cabo de 1 hora y una disminución de 0,8 cg. al cabo de 2 horas, terminando en un descenso de 10 cg. a las 3 horas. Hipoglicemias de 60 cg. se comprobaron con frecuencia cuando se hicieron estos test. La explicación de estos hechos se encuentra en un impedimento o retardo de la absorción de glucosa en el intestino cuando existe una carencia de vitamina B1.

TRATAMIENTO.—Las bases científicas en que debe apoyarse la administración de vitamina B1 son las siguientes: los requerimientos diarios para el adulto normal de vitamina B1 son de aproximadamente 1 mg. (333 U. I.). Cuando se satisface este requerimiento por la dieta o se administran cantidades extras de vitamina B1 en forma de medicamentos, ésta se absorbe fácilmente por el tubo digestivo y el almacenamiento no se produce sino en mínima cantidad, restableciendo el equilibrio por una exagerada eliminación de tiamina por la orina. Ya hicimos presente anteriormente que la capacidad de almacenamiento para la tiamina es relativamente débil y que el agotamiento por una carencia dietética absoluta se produce bastante rápidamente, en 4 a 6 semanas.

En cualquiera de los estados de hipovitaminosis B1 que ya hemos señalado, el tratamiento consiste en la corrección de la dieta y en la administración de un suplemento adecuado de vitamina B1. Se dará corrientemente por la vía oral; pero se preferirá la vía parenteral, subcutánea o intramuscular, cada vez que haya o se sospeche una dificultad de absorción en el tubo digestivo (náuseas, vómitos, diarreas y aclorhidria gástrica). Las dosis excesivamente grandes, 50 y hasta 1,000 mg. inyectadas o administradas en periodos cortos, no tienen razón de ser y no hacen otra cosa que desperdiciar grandemente el medicamento, exagerando su eliminación urinaria. Puede decirse que una dosis de 25 mg. diaria en los casos más graves y de 10 mg. en la mayoría de los enfermos es el suplemento suficiente para la corrección de cualquiera de los trastornos, y que estas dosis deben ser reducidas al cabo de 5 a 7 días a 2-5 mg. diarios cuando las condiciones del enfermo hayan mejorado. Proceder en otra forma es por lo menos malgastar el medicamento, ya que no existe por otro lado el peligro del hiperdosaje. Siempre, con el objeto de reducir al mínimo la desperdición del medicamento en su eliminación urinaria, conviene administrar la tiamina en dosis fraccionadas. Por la misma razón, la vía intravenosa es la menos apropiada de las formas de administración parenteral.

En el tratamiento de la llamada polineuritis alcohólica deberán emplearse las dosis señaladas más arriba, pero es de regla recurrir en estos casos exclusivamente a la vía parenteral (subcutánea o intramuscular), porque hay que contar con la existencia de una gastritis en grado más o menos marcado, que dificultaría el aprovechamiento de la vitamina B1.

Sobre la elección del preparado a emplear podemos decir que cuando no hay urgencia en el tratamiento y sobre todo cuando se asocian a la hipovitaminosis B1 otros estados carenciales del complejo B, la forma más barata y eficiente de hacer el tratamiento consiste en la administración de levadura de cerveza desecada, a dosis de 40 a 60 g. por día.

Por fin, los asertos permisibles sobre el cloruro de tiamina del Cooperative Committee on Vitamines:

- 1.—La tiamina tiene la propiedad de corregir y prevenir el beri-beri. Hay consenso para estimar que esta enfermedad es debida a un insuficiente aporte de tiamina. Hay condiciones que probablemente pueden ser designadas como beri-beri latente. No parece prudente por el momento englobar definitivamente aquí las condiciones anotadas en el número siguiente.
- 2.—La tiamina debe ser estimada de valor en la prevención o corrección de la anorexia de origen dietético en ciertos casos. Hay muchas causas de anorexia, algunas referibles a infecciones, otras a desórdenes orgánicos y otras todavía a defectos dietéticos. Si no existe otra causa posible de anorexia que la dietética es permisible suponer que la

- tiamina sea de valor terapéutico cuando la condición por tratar se deba a una deficiencia de esta vitamina.
- 3.—Tiamina tiene valor para asegurar el crecimiento normal de los lactantes y niños. Datos de la literatura permiten asegurar que el aporte de dosis subóptimas de tiamina tienen como consecuencia una limitación del crecimiento.
 - 4.—El uso de la tiamina debe ser recomendado cuando hay condiciones que interfieren en la asimilación de la vitamina. En el estado actual no puede asegurarse la utilidad del empleo de la tiamina en otros estados que el beri-beri y en la nutrición de los niños. Puede ser indicada, sin embargo, en estados tales como el vómito incoercible del embarazo, la alimentación a través de la fístula yeyunal y otras perturbaciones digestivas.
 - 5.—Las preparaciones concentradas de tiamina ofrecidas para uso clínico deben expresar su potencia en U. I. El término "concentrado" o un sinónimo no puede ser reconocido si la potencia del producto no excede a 25 U. I. por g. (o por cc.) o si se trata de un producto natural que ha sido sometido a un proceso de deshidratación.
 - 6.—N. R. acepta solamente como alimentos medicinales ricos en tiamina, aquellos que en la cantidad consumida diariamente contienen por lo menos 200 U. I.

En el estado actual, el requerimiento diario de tiamina no puede ser inferior a 50 U. I. para el niño y 200 U. I. para el adulto.

- 7.—Aunque no está establecido que la deficiencia de tiamina sea la única causa de condiciones tales como la neuritis alcohólica, la neuritis gravídica y la neuritis de la pelagra, su uso en estos estados tiene una real utilidad. Sobre las otras neuritis no hay evidencia de su acción.
- 8.—Las necesidades de tiamina aumentan considerablemente en los estados en que se eleva el metabolismo basal, tales como estados febriles, hipertiroidismo y gran actividad muscular.

Ácido nicotínico. Factor PP (Pelagra Preventive Factor)

El ácido nicotínico es un cuerpo que se conoce desde hace muchos años; pero su importancia no fué señalada dentro de las afecciones por carencia, sino cuando ELVEHJEM y colaboradores, en 1937, reconocieron que el ácido nicotínico o la amida del ácido nicotínico, que se encuentra en el hígado era capaz de curar la "lengua negra" de los perros. Esta afección canina se considera como el equivalente de la pelagra humana.

La pelagra, desde los trabajos de GOLDBERGER, en 1922, era tratada con extracto hepático, sin que el factor activo de este tratamiento fuera conocido. A partir de los trabajos mencionados pudo observarse que era justamente el ácido nicotínico el factor responsable, y se iniciaron los ensayos clínicos en 1938 con los mejores éxitos.

El mecanismo de acción del ácido nicotínico ha sido parcialmente elucidado en las investigaciones sobre la química de la fermentación. La sustancia termoestable necesaria para la fermentación ha sido llamada coenzimasa, para indicar su acción con el enzimo termolábil, la cimasa. Los enzimas, designados I y II o difosfopiridinanucleotido y trifosfopiridinanucleotido respectivamente, juegan un rol en el metabolismo de los carbohidratos en el animal, del mismo modo que son indispensables en la fermentación de los carbohidratos por las levaduras. Estas sustancias actúan de un modo similar a la riboflavina, es decir, por su capacidad de sustituir y aportar un átomo de hidrógeno en ciertas circunstancias. De este

modo desempeñan el papel de acarreadores de hidrógeno, transportando en una serie de etapas sucesivas el hidrógeno para ser quemado, desde el catabolito hasta el oxígeno molecular. Así estos compuestos son de real importancia en las oxidaciones biológicas y es lógico anticipar una serie de defectos metabólicos en ausencia de una adecuada cantidad de ácido nicotínico, a partir del cual los dos enzimas citados son sintetizados por el organismo. Es sabido que los coenzimas están en todos los tejidos animales y que su concentración varía de acuerdo con la intensidad del metabolismo oxidativo que tiene lugar en él (GORDON SEVRINGHAUS). En la sangre se encuentra en los glóbulos rojos y su concentración es notablemente constante, aun en los más graves estados de deficiencia. En los músculos, hígado, corazón y cerebro, las concentraciones, en cambio, tienden a caer gradualmente a medida que progresa su estado de carencia.

En la Naturaleza se encuentra el ácido nicotínico en los granos de cereales, levadura de cerveza y en tejidos animales, especialmente hígado y riñones. El ácido nicotínico es uno de los productos más termoestables del complejo B y puede llegar a esterilizarse al autoclave sin destrucción apreciable. De esto se desprende que el peligro de pérdida por cocción de los alimentos sea despreciable.

Por su estructura química actúa como un ácido débil y fácilmente forma sales de sodio y de potasio. En soluciones da una débil reacción alcalina.

Unidades y requerimientos.—No existe una unidad biológica para el ácido nicotínico. La potencia se expresa en miligramos de ácido nicotínico puro.

Los requerimientos se estiman, por ELVEHJEM en 10 a 25 mg. y por MUNSSELL en 3 a 7,5 mg. diarios.

PELAGRA.—El cuadro clínico de la pelagra es característico. En los casos más típicos se presenta en individuos con antecedentes de defectos dietéticos o de alteraciones del tractus gastrointestinal que perturban la absorción de los alimentos. La triada sintomática está formada por los síntomas cutáneos, los síntomas digestivos y los síntomas psiconeurológicos.

Síntomas cutáneos.—Las lesiones cutáneas se presentan de preferencia en las partes de la piel expuestas al sol y se caracterizan por eritema, hiperqueratosis, pigmentación y descamación. Las localizaciones más frecuentes son el dorso de la mano, el cuello y la cara. Puede presentarse también en las extremidades inferiores.

Síntomas digestivos.—Consisten en glositis, estomatitis, aclorhidria y diarreas. Es muy posible que algunos de estos síntomas, especialmente la glositis, sean la resultante de la conjunción de varios factores carenciales (riboflavina).

Síntomas psiconeurológicos.—Están representados por un estado de confusión mental, que es lo más frecuente (demencia pelagrosa: amnesia, abulia, insomnio) y excepcionalmente por otros tipos de psicopatía. El compromiso neurológico solamente se expresa por trastornos de la marcha, temblores, síntomas cerebelosos, modificaciones de los reflejos, alteraciones visuales, etc.

Agregado a esto hay compromiso del estado general y nutritivo: enflaquecimiento, pérdida del peso y un fenómeno curioso, que consiste en la presencia de un pigmento en la orina, que se pensó en un principio que sería porfirina; pero es más probable que sea uroporfirina o un derivado de este cuerpo. La eliminación del pigmento no es un hecho característico de

la pelagra, pues puede comprobarse también en otras condiciones y carece su comprobación, en consecuencia, de importancia diagnóstica.

En el cuadro de la pelagra es lo más frecuente ver que se agreguen síntomas de otros estados carenciales, especialmente los que comprometen los restantes factores del complejo B: beri-beri, arriboflavinosis, avitaminosis B6, etc.

No existen, por el momento, procedimientos específicos de diagnóstico de la pelagra. Los esfuerzos hechos para la titulación del ácido nicotínico en la sangre están en estudio. El nivel sanguíneo, para el individuo sano, se dice que es de 0,15 mg. por 100 cc. de sangre total.

TRATAMIENTO.—El tratamiento consiste en la administración de ácido nicotínico, de la amida del ácido nicotínico o del nicotinato de sodio. Las vías de administración son las vías oral y parenteral. Ordinariamente la vía oral, cuando no existen impedimentos de la absorción del medicamento, es un modo eficaz y seguro de tratamiento. La dosis media para cualquiera de los tres productos es de 500 mg. diarios, en varias dosis; pero hemos llegado a dar hasta 1,000 mg. en los casos más graves. Si existen náuseas o vómitos o cuando la diarrea es profusa, es preferible recurrir en el comienzo del tratamiento a la vía parenteral (subcutánea o intravenosa); la amida del ácido nicotínico (nicotinamida) a dosis de 100 a 200 mg. por inyección es la preparación más adecuada.

Los síntomas regresan rápidamente con este tratamiento; el cuadro mental se despeja de un modo espectacular, muchas veces dentro de algunas horas y habitualmente dentro de 2 a 3 días. Las lesiones cutáneas regresan también con la misma rapidez y se observa la formación de una piel nueva y las escamas se desprenden de la piel antes alterada. El apetito mejora también rápidamente y pronto se establece la sensación de bienestar general. Los síntomas de neuritis, lo mismo que la queilitis y la queilosis, requieren la administración de la vitamina correspondiente, tiamina o riboflavina o, lo que es todavía más cómodo y fácil, una dosis apropiada de levadura de cerveza.

Las dosis iniciales de 300 a 500 mg. deben mantenerse por 5 a 6 días, después de lo cual se reducen a un promedio de 100 mg. diario y se recurre, una vez que los síntomas gastrointestinales hayan cedido, a la vía oral. La dosis total media para el control de la enfermedad en un plazo de 15 días es de 3 a 4 g.

Complemento de este tratamiento es la regulación de la dieta en todos sus componentes, sin descuidar los requerimientos vitamínicos de los demás factores, aun cuando no haya evidencia clínica de otros estados carenciales.

Se ha aconsejado también su empleo, fuera de la pelagra, en los casos de porfirinurias ligadas a otras condiciones y para el control de la cianosis provocada por la sulfonamidoterapia.

Incidentes.—El único incidente que puede señalarse como ligado a la administración de ácido nicotínico consiste en una vasodilatación periférica que tiene lugar particularmente en la cara y cuello y que se produce 15 a 60 minutos después de su administración. Se acompaña de intensas sensaciones de calor y parestesias en las regiones afectadas de la piel. La reacción es fugaz, desaparece dentro de 15 a 20 minutos y no tiene gravedad. El incidente señalado no se produce sino con el ácido nicotínico. La amida del ácido nicotínico es de ordinario bien tolerada. De allí que tienda a empleársela exclusivamente cuando se usa la vía endovenosa.

Fuentes de obtención.—Levadura de cerveza, hígado, riñón, germen de trigo, arroz, jugo de tomate, arvejas, salmón, carne de vaca.

Acido nicotínico (de la F Ch. III). Acido 3-piridincarboxílico; Vitamina PP; Vitamina antipelagrosa. Debe contener por lo menos 98,5 % de ácido nicotínico. Polvo blanco cristalino, inodoro y de sabor ligeramente amargo. Es soluble en unas 150 partes de agua, fácilmente soluble en agua caliente, difícilmente soluble en éter. Su solución acuosa es débilmente ácida al rojo de Congo. Se valora por procedimiento químico.

Mina PP "18". Acido nicotínico. Tabletas con 100 mg.

Cotina. Sanitas. Acido nicotínico. Tabletas con 50 mg.

Acido nicotínico. Organa. Tabletas con 50 mg. y ampolletas con 100 mg.

" " Abbott. Tabletas de 50 y 100 mg.

" " Upjohn. Tabletas con 20; 50; 100 y 500 mg.

" " Endo. Tabletas con 10; 20; 25; 50 y 100 mg.

" " Merrell. Tabletas con 50 mg.

Nicotinamid. Bioquímico. Nicotinamida. Ampollas con 100 mg.

Nicotinamida. Breon. Ampolletas con 50 mg.

" Smaco. Tabletas y ampolletas con 50 mg.

" Merrel. Tabletas con 50 mg.

Nicamin. Monoctanolamida del ácido nicotínico. Cada ampolleta de 2 cc. representa 50 mg. de ácido nicotínico.

Asertos permisibles.

1.—El ácido nicotínico (amida) es reconocido como específico solamente en el tratamiento de la pelagra. Su administración en dosis apropiadas lleva a la desaparición de todas las lesiones características de la enfermedad, del tractus gastro-intestinal, de la piel, etc., reduce a la normal el contenido de porfirina de la orina y ejerce una profunda mejoría en los síntomas mentales cuando éstos son el resultado del aporte de una cantidad inadecuada de ácido nicotínico. El ácido nicotínico carece de influencia sobre la polineuritis, frecuentemente observada en los pacientes pelagrosos. En todo caso es necesario asegurar en la dieta la administración de alimentos ricos en vitamina B1 o dar tiamina.

2.—No hay suficiente evidencia que garantice el uso del ácido nicotínico con propósitos profilácticos, ni que deba ser empleado como complemento de la dieta ordinaria a dosis profilácticas; la cantidad que debe existir en una dieta bien equilibrada es desconocida.

Riboflavina. Vitamina B2. Vitamina G. Lactoflavina

Este pigmento amarillo, fluorescente, hidrosoluble y termoestable, se encuentra en el suero de la leche y ocupó ya la atención de los químicos hace 60 años. Naturalmente ni en esa época, ni en las que siguieron, ninguna relación pudo suponersele con una vitamina de tanta importancia. Es por esto también que se ha dicho que la riboflavina constituye un ejemplo único de un remedio descubierto antes de conocerse la enfermedad que cura.

En 1932, EWARBURG y CHRISTIAN describen un enzimo amarillo que actúa como un sistema óxido-reductor, capaz de transportar oxígeno y presente en todas las células vivas, o por lo menos en las más evolucionadas.

EXTRACCION.—Ha sido aislado en los más variados productos vegetales y animales: clara de huevo, hígado, leche, riñones, orina, malta, pastos, yema de huevos, retinas de peces, etc. Las cantidades que se obtienen aplicando complicados métodos extractivos son muy reducidas y del orden de 100 mg. en la albúmina de 33,000 huevos (KUNN).

El mismo autor y otros alcanzan la síntesis de la riboflavina a partir de la d-ribosa. Partiendo de 2 g. de esta sustancia ha llegado a obtener 2 g. de riboflavina. El obstáculo ahora estriba en la obtención de esta d-ribosa, que se prepara de la d-arabinosa y ésta a su vez de la sal cálcica del ácido d-glucurónico. 2 k. de esta sal dan 53 g. de d-ribosa.

La riboflavina es una sal típicamente hidrosoluble e insoluble en solventes grasos ordinarios. Es bastante estable en ácidos minerales, pero sensible a los álcalis. Sufre descomposición irreversible por la acción de la luz y rayos ultravioleta. En soluciones alcalinas forma lumiflavina, y en soluciones neutras o ácidas, lumicromo. Las flavinas representan un sistema óxido-reductor sumamente estable. "El rol de la riboflavina como componente de un enzimo de oxidación, cuya presencia se supone en todas las células vivas, explica algunas de las observaciones que parecieron tan engañosas hasta hace unos pocos años. Animales en dietas deficientes en riboflavina subsistían siempre en una condición mucho más crítica que lo que los signos observados hacían pensar. Estando al borde del colapso fatal, la muerte parecía todavía muy distante. Esta condición parece ser un corolario obligado de la asfixia celular ocasionada por la falta de catalizador de la oxidación". Nos ha parecido que estas palabras de L. E. BOOHER subrayan mejor que ningún otro documento la importancia de esta vitamina en el proceso de la respiración tisular.

Cuando GOLDBERGER y LILLIE estudiaron la pelagra experimental en ratas obtuvieron una típica avitaminosis. Entre los síntomas inducidos aparecieron oftalmía y dermatitis en sitios siempre definidos. El factor PP ejercía una acción de protección indudable, pero incompleta sobre estos estados, y, por otro lado, las flavinas, sin acción sobre la pelagra, influenciaban también de un modo indudable algunos de los síntomas del cuadro. Se trataba, pues, por lo menos de dos avitaminosis diferentes.

Poco después, en 1937, SEBRELL, HUNT y ONSTOTT, confirmaron que la riboflavina carecía de efecto terapéutico en la "lengua negra" de los perros y DANN demostró la misma ineficacia en la pelagra humana.

Pero hasta ese momento nada se sabía de las manifestaciones que la carencia de riboflavina provoca en el hombre.

Sólo en Diciembre de 1938, SEBRELL y BUTLER publicaron una nota preliminar sobre el asunto. De 18 mujeres en dieta carenciada, 10 desarrollaron los síntomas siguientes: áreas de maceración de los ángulos de los labios, a lo que dieron el nombre de queilosis; la mucosa labial se presentaba roja, delgada y brillante, con aspecto denudado. Había también seborrea del ala de la nariz, alrededor de los ojos y a veces en las orejas. Las lesiones curaron con riboflavina cristalizada.

Posteriormente, en 1940, SYDENSTRICKER y colaboradores hacen dos comunicaciones sobre las manifestaciones oculares de la arriboflavinosis en 47 sujetos. Se establece allí que el signo más precoz y constante de la arriboflavinosis es la inyección circuncorneal, que se encontró en 45 casos.

RIBOFLAVINA EN LOS ALIMENTOS. REQUERIMIENTOS.—Los alimentos más ricos en riboflavina son la leche, los huevos, hígados, carne y levadura.

El requerimiento diario aproximado para el adulto se estima en 1,5 a 3 mg., o sea, 600 a 1.200 unidades de BOURQUIN-SHERMAN (1 unidad Bourquin-Sherman = 2,5 a 3,5 microgammas).

SINTOMATOLOGIA.—Los síntomas de arriboflavinosis pueden agruparse en la forma siguiente:

- A) Síntomas oculares: epífora-fotofobia, inyección limbar, circuncorneal, total y aun corneal, queratitis ulcerosa, conjuntivitis sobreagregada.
- B) Síntomas bucales: queilosis, glositis, infección sobreagregada.
- C) Síntomas cutáneos: eritema de los párpados, seborrea nasogeniana o generalizada.
- D) Estado general: enflaquecimiento, inapetencia, adinamia.

1. **Síntomas oculares.**—Fotofobia y epífora son molestias frecuentes, pero no obligadas de las alteraciones que describimos a continuación.

El ojo se presenta inyectado. En los casos típicos, pero de intensidad moderada, esta inyección se acantona en el ángulo externo del ojo comprometiendo el plexo limbar. Se trata de una maraña de pequeños vasos entrelazados que progresan desde este ángulo hasta la córnea, terminando bruscamente en el límite corneal. Un grado más avanzado lo constituye la inyección circuncorneal total y aun la penetración de los vasos dentro de la córnea.

La explicación que BESSEY y WOLBACH han dado del fenómeno parece la más lógica. Hemos visto ya que la riboflavina es indispensable al proceso respiratorio de todas las células vivas y sabemos también que la córnea respira a través de su capa epitelial. Ahora bien, el transporte de oxígeno desde el aire a las capas más profundas de la córnea depende de la capacidad de las células interpuestas para transportarlo. Esto depende de su abastecimiento en riboflavina; si éste falla, se produce la asfixia corneal, siendo la vascularización observada un proceso compensatorio para procurar un abastecimiento de O₂ sanguíneo a las células amenazadas de asfixia.

El otro síntoma ocular igualmente constante es la existencia de una queratitis con ulceraciones puntiformes o de mayor tamaño, diseminadas al azar y visibles generalmente a ojo desnudo como despulimiento o nubécula en la córnea. El examen instrumental demuestra fehacientemente la existencia de una queratitis ulcerosa. Por último y como hecho sobresaliente señalamos la extraordinariamente rápida regresión de ambas manifestaciones oculares, vascularización y queratitis, bajo la acción de unos pocos mg. del medicamento.

Eventualmente una infección banal (conjuntivitis) puede agregarse en los casos más intensos.

2. **Síntomas bucales.**—Únicamente el síntoma queilosis ofrece caracteres bien definidos. Se trata de una alteración trófica del labio, precisamente en su borde muco-cutáneo y de localización preferente en las comisuras (queilosis angular). El epitelio se presenta seco, descamado, en parte reluciente, rojo, brillante, como denudado. Fisuras radiadas y dolorosas, de localización casi exclusiva en los ángulos, completan la alteración. En casos intensos, el labio se presenta edematoso.

Con respecto a la glositis, los enfermos manifiestan que las mayores molestias que padecen son las que derivan de la lengua. Esta se pone dolorosa y provoca sensación de ardor, herida o quemadura. En los peores casos estas molestias son permanentes; pero en la mayoría sólo son provocadas por la ingestión de alimentos. Los alimentos calientes, salados, ácidos y bebidas alcohólicas son los más frecuentemente inculcados. La deglución puede llegar a ser tan dolorosa que constituye un formidable obs-

táculo a la alimentación. Debemos hacer notar aquí que estos síntomas son siempre precoces y parecen preceder por algún tiempo a la aparición de los demás.

La inspección muestra una lengua de color rojo pálido, frambuesa o rojo vivo, reluciente, depapilada y fisurada superficial o profundamente en los bordes. Este tipo de glositis no permite en modo alguno una diferenciación con la glositis de la anemia perniciosa, sprue o pelagra. No vimos nunca la descripción que se ha hecho de la lengua arriboflavínica como "una lengua limpia, color rojo púrpura y frecuentemente fisurada; las papilas son anchas y aplanadas, en forma de hongos, dando al órgano una textura toscamente granular". Los caracteres de la glositis arriboflavínica son para nosotros absolutamente inespecíficos y su diagnóstico sólo puede ser planteado en presencia de otras manifestaciones de esta avitaminosis, queilosis en particular.

La acción del medicamento se manifiesta al cabo de pocos días por una notable atenuación de las molestias dolorosas para la alimentación y los enfermos llegan a ingerir alimentos o bebidas que hasta entonces les estaban vedados. Los cambios objetivos se operan mucho más lentamente y, en todo caso, son ampliamente precedidos por la cicatrización de la queilosis.

3. Síntomas cutáneos.—En la piel de la cara se observan también algunos cambios. Hemos notado la presencia de un eritema de discreta tonalidad ubicado en los párpados y que se extiende en ocasiones al dorso de la nariz y mejillas. La piel se presenta al mismo tiempo adelgazada y quebradiza, y no es raro observar una pequeña descamación. Algo más típico parece ser una exagerada seborrea que se localiza en el ala de la nariz y sobre todo el surco nasogeniano; en los casos intensos la piel aparece erizada por los moldes de los comedones que emergen de cada poro.

El eritema pelagroso no sufre ninguna regresión por la influencia del tratamiento riboflavínico; en cambio, las manifestaciones descritas desaparecen al cabo de breve tiempo.

4. Compromiso del estado general.—Estos enfermos ofrecen un pobre estado nutritivo; casi todos ellos consumen dietas absolutamente insuficientes o padecen de afecciones gastrointestinales que dificultan la absorción. Bajo la influencia del tratamiento, la curva de peso se modifica en el sentido de un ascenso, que fué en un grupo de enfermos de 3 k. por semana y por cada 12 mg. de riboflavina inyectados, como promedio. Otras molestias que se atenúan o desaparecen totalmente a medida que la cura progresa, son la adinamia y la fatigabilidad al menor esfuerzo.

DIAGNOSTICO.—Es fácil de hacer en la mayoría de los casos. El trípo de sintomático sobre el cual se asienta con base firme el diagnóstico lo forman: a) las manifestaciones oculares de queratitis ulcerosa o puntiforme con hiperemia limbar; b) queilosis angular, y c) glositis. Si a ello se agrega el antecedente de una dieta pobre o desequilibrada durante algunos meses o en su defecto, trastornos gastrointestinales persistentes, el diagnóstico puede decirse que no ofrece dudas.

Debe tenerse presente que la arriboflavinosis existe no raras veces como enfermedad primaria en individuos con un aceptable estado nutritivo y con manifestaciones incompletas y aun monosintomáticas de esta carencia. Tales casos ofrecen lógicas dudas y el diagnóstico, en último término, se rechaza o acepta sólo después de hecha la prueba terapéutica.

TRATAMIENTO.—Consiste en la administración de riboflavina y en la regularización de la dieta.

La riboflavina se administra por vía oral y parenteral. Las soluciones de riboflavina cristalizada contienen 1 mg. en 2 cc., se inyectan intravenosa o subcutáneamente en dosis variables de 1 a 10 mg. por 24 horas; la dosis diaria media en nuestros casos fué de 3 mg. Las dosis totales, hasta la completa regresión de las manifestaciones arriboflavínicas, oscilaron entre 20 y 62 mg. en un promedio de 13 días.

La solución inyectable debe ser tenida al abrigo de la luz para evitar su inactivación. Las vías subcutánea e intramuscular tienen el inconveniente de ser medianamente dolorosas; la vía endovenosa es muy bien tolerada, pero el medicamento en parte se malgasta debido a la rápida eliminación por la orina. Cuando hay necesidad de dar dosis altas es preferible fraccionarlas en varias inyecciones.

El retroceso de los síntomas bajo la acción del medicamento se hace tan rápidamente que ya a las 48 horas se observan modificaciones seguras. Estas tienen lugar, en primer término, a nivel de las lesiones oculares, para no referirnos sino a los cambios objetivos, ya que es posible, y más aún, frecuente, que anticipándose a ellos el enfermo refiera modificaciones de su estado general, sensación de bienestar y sobre todo atenuación de las molestias dolorosas de la boca.

A las 48 horas la inyección conjuntival comienza a palidecer y las úlceras corneales entran en cicatrización. La mejoría progresa visiblemente de día en día, y es lo corriente alcanzar la completa normalización del ojo en un plazo medio de 7 días.

A poco de iniciarse los cambios oculares, empiezan a regresar las manifestaciones cutáneas y labiales. En último término lo hace la glositis.

Incidentes.—Fué una sorpresa para nosotros, debemos confesarlo, el observar unos pocos curiosos accidentes por el empleo de la riboflavina. Pensamos, en efecto, que la riboflavina, como vitamina que es, no tenía por qué producirlos. Es bien sabido que la hipervitaminosis o sobre-dosaje de vitaminas en la clínica es excepcional, y que en las experiencias en animales es preciso exceder en forma astronómica la dosis útil de vitamina D para comprobar después de varios meses algunas calcificaciones heterotópicas en los riñones y en la aorta. Pues bien, bajo la acción de pequeñas dosis de riboflavina (1-2 mg.), nos fué dado observar una intensa agravaación de los síntomas oculares en 4 casos. El primero de estos accidentes ocurrió en un muchacho hospitalizado en nuestro servicio, y fueron tan intensas la fotofobia, epífora e inyección conjuntival al día siguiente de la inyección de riboflavina que el paciente hubo de permanecer bajo la ropa por algún tiempo. Se comprobó después que el enfermo no tenía arriboflavinosis, y lo mismo sucedió con los otros 3 enfermos que presentaron el mismo accidente. Se trataba en todos ellos de querato-conjuntivitis tbc. no diagnosticada hasta entonces, pero suficientemente comprobada más tarde.

Estos accidentes nos llevaron a meditar sobre las posibles relaciones entre riboflavina y tuberculosis. Ellas existen en realidad. Ha sido comunicado por KRAUSS y KOREFF, entre nosotros, que los cultivos de muchas cepas de bacilos de Koch dan lugar a la formación de un pigmento amarillo, y este pigmento, que no es peculiaridad sólo de algunas cepas como se creyó en un principio, espectroscópicamente se identifica con la vitamina. La identidad biológica entre riboflavina y pigmento amarillo tuberculoso ha sido también probada recientemente por trabajos americanos. H. R. STREET y R. E. REEVES obtienen la misma respuesta ponderal sobre ratas en carencia de vitamina B con la adición de riboflavina o de pigmento amarillo extraído de cultivos de b. de Koch.

Los hechos señalados son interesantes y permiten plantear varias hipótesis sobre el mecanismo de tales accidentes. Por el momento nos contentaremos con señalar los hechos solamente, ya que los trabajos destinados al esclarecimiento del problema están en marcha y servirán para comunicar en un futuro próximos resultados definitivos.

Por ahora, y para terminar, nos permitiremos subrayar solamente que: 1.º, los accidentes señalados, si bien fueron intensos y aún violentos, carecieron, sin embargo, de gravedad; 2.º, no se presentaron sino en individuos con lesiones tuberculosas del ojo; y 3.º, en la arriboflavinosis, el medicamento, aun en grandes dosis, no produjo jamás accidentes.

Su función consiste en su intervención en los procesos de oxidación de las células. La deficiencia en la rata conduce a un retardo en el aumento del peso, alopecia, denominada dermatitis inespecífica, queratitis y catarata. En el perro además se observa un cuadro de colapso, caracterizado por descenso de la temperatura y del ritmo respiratorio, por cambios variables en los latidos cardíacos y modificaciones degenerativas en los nervios. En los pollos se produce una parálisis aguda, neuromalacia y la parálisis llamada "curled tued" de los pollitos al nacimiento.

La unidad Bourquin-Sherman es la medida de la respuesta de crecimiento obtenido exclusivamente por la riboflavina. La cantidad que dada en el alimento diariamente en una rata standard previamente en carencia y de acuerdo con una técnica establecida, provoca un aumento de peso de 3 g. por semana en un período de 4 a 5 semanas. Una unidad Bourquin-Sherman es aproximadamente igual a 2,5 gamas.

Preparados:

Riboflavina. Sanitas. 6,7-dimetil-9-(d-l-ribityl)-iso-alloxazina. Ampolletas con 1 mg. y tabletas con 1 mg.

Vitamina B2. Organa. Comprimidos con 2 mg. y ampolletas con 0,5 y 2,5 mg.

Riboflavina. Abbott. Cápsulas con 1 mg.

" Merck. Ampolletas con 1 y 10 mg.

" Smith-Dorsey. Tabletas con 3 mg.

" Smaco. Tabletas y Ampolletas con 1 mg.

" I. V. C. Tabletas con 1 mg.

" Merrell. Tabletas con 1 mg.

" Roche. Ampolletas con 1 mg.

Piridoxina. Vitamina B6

Es el nombre que se da a la fracción del complejo vitamínico B cuya falta produce una característica dermatitis en la rata. Su existencia fué sospechada en 1934. Los estudios que se siguieron llevaron finalmente al conocimiento de su acción. Fué aislada en forma pura en 1938 y en 1939 fué sintetizada.

En la Naturaleza la piridoxina se encuentra en la misma distribución en que se hallan los demás elementos del complejo B. Además es de especial interés su existencia en el aceite de hígado de bacalao. Los pescados son a este respecto una fuente de piridoxina tan rica como la levadura y el germen de trigo. La piridoxina se ha demostrado como un factor esencial de nutrición en los pollos, pichones, ratas, perros y en el hombre. Su modo de acción no está esclarecido, pero parece tomar parte en el metabolismo de las grasas.

Los datos experimentales que hasta el momento se tienen sobre la carencia inducida de piridoxina son los siguientes: producción de focos de atrofia muscular en la rata; además una dermatitis simétrica que se produce en las patas, orejas y nariz. Las zonas de dermatitis se queratinizan y descaman. Este tipo de dermatitis florida ha sido designado con el nom-

bre de acrodinia y por ello es que el factor B6 fué designado durante algún tiempo como vitamina antiacrodinia. Las altas dosis, también en las ratas, producen espasmos, convulsiones, temblores y aun la muerte. Estos efectos han sido explicados, al menos parcialmente, por sus relaciones con la piridina. Así, la piridoxina (vitamina B6), como derivado de la piridina, podría tener los mismos efectos que ésta, es decir, semejante a la coniina con la sola excepción de que no produce una parálisis del ganglio. El compuesto puede intervenir en la acción del enzimo respiratorio contenido en la estructura piridina del metabolismo del músculo. La piridina, cuando se inyecta en los perros, se convierte en un derivado metilado.

CARENCIA CLINICA.—Se señalan en el hombre las siguientes alteraciones: nerviosidad extrema, insomnio, irritabilidad, dolor abdominal y trastornos de la marcha, todas las cuales desaparecen en forma teatral por la administración intravenosa de piridoxina. Estos hechos han sido confirmados por otros autores y desde entonces SPIES y colaboradores han tratado 20 pacientes en condiciones similares obteniendo buenos resultados. Refieren los autores que dentro del plazo de una hora después de una inyección intravenosa de piridoxina la excreción urinaria de este cuerpo en personas normales es de 7,9% y en pacientes con pelagra de 8,6%. La absorción de la piridoxina por el tubo digestivo depende de la dieta, ya que los pacientes con carencia clínica no eliminan este material. La queilosis, que se estima como una deficiencia de riboflavina, ha sido curada por SMITH y MARTIN con clorhidrato de piridoxina sintética. Estos autores relatan varios casos de queilosis típica de arriboflavinosis, que respondieron rápidamente a la administración de piridoxina, pero en otros casos fué necesario recurrir a la combinación de vitaminas tales como la riboflavina y el ácido nicotínico. La conclusión de los autores es la siguiente: 1.—Una deficiencia primaria y específica de riboflavina es la responsable, sola o indirectamente. 2.—A una deficiencia primaria y específica de riboflavina sería debida la queilosis y la piridoxina actuaría indirectamente. 3.—Tanto la riboflavina como la piridoxina serían necesarias para la integridad del labio en la unión de la piel con la mucosa y la deficiencia de estos dos factores precipitaría la lesión.

Se ha establecido que la anemia hipocroma de los perros no mejora con la administración de hierro y sí con piridoxina. La piridoxina ha sido ensayada también en este sentido en el hombre: en tres pacientes con pelagra y anemia microcítica y en 2 pacientes con anemia perniciosa, se administraron 50 a 100 mg. de piridoxina por la vía intravenosa durante 10 días. Todos experimentaron un bienestar y un aumento de sus fuerzas en las primeras 48 horas; al cabo del séptimo día una pequeña pero evidente reticulocitosis se comprobó, sin exceder del 5%.

Uno de los hechos más interesantes relacionados con la piridoxina es el que corresponde al tratamiento de la enfermedad de Parkinson. JOLLIFFE reunió 15 enfermos con parálisis agitante a los cuales administró 50 a 100 mg. de piridoxina por vía intravenosa día por medio o diariamente. De estos 15 pacientes 4 mejoraron subjetiva y objetivamente y otros 2 tuvieron mejoría solamente subjetiva. Los efectos benéficos de la administración de piridoxina se limitaron a la disminución de la rigidez y al aumento de la fuerza; el temblor no varió. Una experiencia similar de 15 enfermos de parkinsonismo ha referido ZELIGS; con inyecciones repetidas de 50 a 100 mg. no obtuvo ninguna mejoría, pero tampoco tuvo manifestaciones secundarias desagradables. Cree el autor que la piridoxina carece de valor en el tratamiento del parkinsonismo.

Otro efecto útil del producto ha sido señalado por VILTER, en un caso de polineuritis producida por el arsénico. En casos semejantes los mejores resultados se obtuvieron con la asociación de piridoxina y alfa-tocoferol.

En la distrofia muscular pseudohipertrófica ha sido ensayada por AN-
TOPOL la piridoxina. En 6 casos obtuvo considerable mejoría de la afección y no observó efectos secundarios con las dosis empleadas. Posteriormente, el uso combinado de vitamina E y vitamina B6 en las distrofias musculares y en la esclerosis lateral amiotrófica ha sido ensayado por FERREBEE y colaboradores, partiendo de la noción de que estas afecciones sean enfermedades carenciales. El tratamiento se hizo dando dos cucharadas de aceite de germen de trigo por día y una tableta de diez miligramos de aceite de alfa-tocoferol, o bien una a dos cápsulas de TocoFedex, conteniendo cada una 40 miligramos de alfa-tocoferol y 10 a 30 miligramos de clorhidrato de piridoxina, una vez por día y, por fin, 100 a 200 miligramos de alfa-tocoferol una a dos veces por semana. Con esta experiencia no se ha observado ninguna influencia en el curso de la esclerosis lateral amiotrófica ni de la distrofia muscular progresiva. Los pacientes no obtuvieron cambio alguno en su condición.

Acido pantoténico

El ácido pantoténico fué conocido como un factor antidermatitis del pollo y separado posteriormente del factor filtrable. En 1940 se conoció su estructura y fué cristalizado y aun obtenido por síntesis. En los animales de experiencia la carencia de este factor produce lesiones del sistema nervioso central, de la piel y posiblemente también de las glándulas endocrinas. En el pollo, con dietas de carencia se produce rápidamente una característica dermatitis, con lesiones de los párpados, de los ángulos del pico, de las piernas y patas. Algunos investigadores observan que la médula de los animales con deficiencia en ácido pantoténico se encuentra alterada y concluyen que este factor es necesario para el mantenimiento de la estructura normal de la médula espinal.

El ácido pantoténico es destruido por los álcalis fuertes y por el calor seco, pero es resistente a los factores corrientes de oxidación y reducción. WAISMAN hace notar que el hígado y los riñones de varios animales son las fuentes más ricas de ácido pantoténico y que el tejido muscular del cerdo, ternero y cordero es pobre. La cocción de los alimentos disminuye en cierto grado el contenido en esta vitamina. La levadura de cerveza es también una magnífica fuente, lo mismo que las yemas de huevo, la leche seca y descremada y la alfalfa. SPIES ha administrado en el hombre dosis hasta de 100 mg. de pantotenato de sodio y de calcio por la vía endovenosa, sin obtener reacciones desagradables. Es curioso anotar que como consecuencia de la inyección intravenosa de ácido pantoténico los mismos autores han podido comprobar un aumento de 20-30% de riboflavina en la sangre.

Los requerimientos de este factor son por el momento desconocidos. Se ha determinado solamente en 18 individuos normales el contenido de la sangre en ácido pantoténico, lo que ha arrojado una cifra media de 2.200 microgammas por cc.

Los estudios sobre el ácido pantoténico están comenzando. Por el momento sólo puede decirse que se trata de una sustancia esencial para la nutrición del hombre y de los animales de experiencia.

Otros factores se encuentran además en estudio; citamos el inositol, ligado a la lipasa de la leche, que ha sido sintetizado también recientemente, la biotina o vitamina H, ligada a lesiones de la rata, conocidas como "egg white injury".

VITAMINA C. ACIDO ASCORBICO. ACIDO CEVITAMICO. VITAMINA ANTIESCORBUTICA

GENERALIDADES.—La carencia de esta vitamina hidrosoluble produce el escorbuto, enfermedad que es conocida desde antiguo y que se produce con frecuencia en las tripulaciones de los barcos en las largas travesías, debido a la falta de vegetales frescos en la alimentación. JAMES LIND, médico de Edimburgo, escribió en 1753 su famoso tratado sobre el escorbuto y por consejo del mismo se proveyó a los barcos británicos de una adecuada ración de limonés. Tal medida sirvió para establecer la eficacia del jugo de limón en la prevención y en el tratamiento de la enfermedad.

El descubrimiento del principio activo se hizo 180 años después, cuando, en 1932, simultáneamente en Hungría y en Estados Unidos, se obtuvo el ácido ascórbico de la corteza suprarrenal de ciertos animales.

Su característica química más saliente es la avidez por el oxígeno. Se trata de un cuerpo fuertemente reductor y, por consiguiente, inestable, siendo su inestabilidad especialmente marcada en soluciones alcalinas. En soluciones ácidas, el ácido ascórbico no se oxida.

El hombre obtiene la vitamina C exclusivamente de fuentes externas. Algunos animales poseen la facultad de sintetizar este cuerpo.

El rol más importante de esta vitamina está relacionado con el mantenimiento de la nutrición del tejido conectivo y de las sustancias intercelulares: en animales con escorbuto experimental los fibroblastos son incapaces de formar fibras colágenas y se produce un debilitamiento de todas las paredes capilares del organismo, posiblemente por la falta de una sustancia intercelular, indispensable a la estructura vascular.

En los huesos de los animales en crecimiento y del niño, a nivel de las inserciones musculares especialmente, se producen con frecuencia rupturas vasculares con desprendimiento del periostio y formación de hematomas subperiósticos. La lesión interfiere en el crecimiento del hueso y determina un defecto permanente del esqueleto. El tejido óseo del diente también se afecta: se produce reabsorción de la dentina, atrofia de los odontoblastos y tendencia a la formación de caries dentarias. Al mismo tiempo reaccionan las encías, pero lo hacen solamente cuando hay piezas dentarias. La encía se presenta hinchada, congestionada y sangrante. También los capilares cutáneos presentan alteraciones en la carencia de vitamina C y se comprueban elementos hemorrágicos, especialmente a nivel y alrededor del folículo piloso, de preferencia en las extremidades inferiores.

Es seguro que en la determinación de todos estos factores interviene un mecanismo de protección sobre los sistemas de enzimas, que son muy sensibles a los fenómenos de oxidación y reducción en el medio que los rodea. Los agentes oxidantes destruyen la actividad de estos mecanismos químicos y es probable que el ácido ascórbico, tal vez junto con otros elementos protectores, ejerza una función de protección sobre estos sistemas. Es posible, aunque no seguro, que el ácido ascórbico actúe como un acarreador de hidrógeno en las oxidaciones biológicas.

El resumen de los datos experimentales sobre deficiencia de vitamina C da lo siguiente: 1.—Infección y hemorragia de las encías, cambios profundos en la estructura del diente, desde el odontoblasto activo hasta la célula osteoblástica activa. 2.—Disminución de la sustancia intercelular, de lo que resultan las hemorragias. 3.—Resistencia disminuida a la infección en general. 4.—Mayor susceptibilidad a la infección producida por ciertos organismos patógenos; la vitamina C desempeña un rol protector para ciertas infecciones específicas. 5.—Degeneración de la médula y anemia progresiva. 6.—Atrofia general de los músculos estriados, de los tejidos de todo el organismo, incluyendo entre ellos el corazón, hígado, bazo, riñones, suprarrenales y glándulas salivales. 7.—La vitamina C aumenta la resistencia a las reinyecciones de tuberculina.

FUENTES DE OBTENCION. REQUERIMIENTOS.—El limón ha sido reconocido desde hace mucho tiempo como una de las fuentes más ricas en esta vitamina. Hay otros alimentos que también la contienen (véase la tabla). Entre éstos figuran el tomate, las fresas frescas. Las carnes contienen cantidades escasísimas de ácido ascórbico. La riqueza en ácido ascórbico de un alimento depende de su riqueza primaria y del modo de preparación, ya que se trata de un cuerpo sumamente lábil. Se ha dicho ya que la acidez del medio ejerce un efecto de protección y que, en cambio, la alcalinización lo destruye. La cocción de los alimentos en medios alcalinos les hace perder casi totalmente su potencia antiescorbútica. La temperatura también tiene importancia: estos alimentos deben ser mantenidos en refrigeración hasta el momento del consumo. Al hervir los alimentos por algún tiempo, la pérdida de su contenido en ácido ascórbico es completa. En cambio, el calentamiento en ausencia de aire no produce pérdidas. Como el cobre ejerce una acción catalítica de oxidación del ácido ascórbico, hay que evitar a toda costa el contacto con este metal en la preparación de los alimentos.

La leche es un alimento de importancia en el aprovisionamiento de esta vitamina. La leche contiene, por término medio, 25 a 30 mg. por litro, es decir, 500 a 600 U. I. La pasteurización hace perder aproximadamente la mitad de este contenido.

El jugo de naranjas contiene 30 a 60 mg. de ácido ascórbico por 100 cc. y se estima, en consecuencia, que el jugo de una naranja administrado diariamente, satisface ampliamente el requerimiento mínimo del adulto. Esto se aplica igualmente al limón y a la toronja (grape-fruit).

El requerimiento óptimo para el adulto ha sido estimado por diversos métodos en 50 a 75 mg. diarios (1.000 a 1.500 U. I.). El requerimiento mínimo es de 25 mg., por debajo de los cuales aparecen ya los primeros síntomas de un discreto escorbuto. Los niños menores de un año necesitan unos 10 mg., siendo la cantidad óptima unas 3 veces esta cifra.

La U. I. para la vitamina C es la actividad antiescorbútica de 0,05 mg. de ácido 1-ascórbico.

ABSORCION Y ELIMINACION.—La vitamina C se absorbe principalmente por el intestino delgado. Mucha importancia tienen las condiciones de la secreción del jugo gástrico: la aclorhidria conduce fácilmente a la oxidación y destrucción de la vitamina y se ha comprobado que los niveles sanguíneos de ácido ascórbico son habitualmente muy bajos en los individuos que presentan aclorhidria. En estos casos, la administración sub-

cutánea de ácido ascórbico es mucho más eficaz que la administración oral. Una vez que la vitamina C se ha absorbido, puede comprobarse su aumento en el plasma sanguíneo y su transporte a todos los tejidos del organismo. No se sabe si se produce un almacenamiento en algún órgano; es posible que esto no suceda, dada la necesidad de una continua ingestión de la vitamina en todos los animales que no son capaces de sintetizarla.

La vitamina C se elimina por la orina. Cuando se dan grandes dosis de esta vitamina y se hacen las mediciones de las cantidades excretadas, se considera que hay saturación de los tejidos cuando se nivelan la ingestión con la eliminación urinaria de este cuerpo.

TOLERANCIA.—Debido a la rápida eliminación de los excesos de vitamina C cuando se administra en grandes dosis, el margen de seguridad resulta enorme. Así, 1 g. diario, es decir 20.000 U. I. de ácido ascórbico se han dado por las vías oral y parenteral, durante meses, sin comprobar efecto secundario alguno.

ESCORBUTO. Enfermedad de MOELLER-BARLOW o escorbuto infantil.—El escorbuto, en el momento actual, indudablemente se observa con más frecuencia en el niño que en el adulto y esto es debido a la alimentación artificial y a la labilidad de la vitamina frente a los agentes de preparación.

Los hechos más característicos de la enfermedad de MOELLER-BARLOW son: a) La actitud del niño, con sus extremidades inferiores en flexión, abducción y rotación externa. Es una inmovilización dolorosa producida por las hemorragias subperiósticas que tienen lugar en los huesos de estas extremidades. b) También se producen infiltrados sanguíneos en los músculos y en las estructuras periarticulares. c) Las encías se presentan hinchadas, sangrantes y llegan a cubrir los dientes. d) El examen de la sangre demuestra en estos casos la ausencia casi completa de ácido ascórbico; hay una anemia secundaria. e) En general, hay hemorragias en casi todas las membranas mucosas (incluso hematuria).

En el adulto, la hemorragia subperióstica no se produce; pero son frecuentes las manifestaciones cutáneas, púrpuras que se localizan preferentemente alrededor del folículo piloso. Hay dolores musculares y muchas veces diarreas sanguinolentas. Las encías, lo mismo que en el niño, sangran y están hinchadas. Los niveles de ácido ascórbico sanguíneo son bajos.

ENFERMEDADES HEMORRAGIPARAS.—A base de los espléndidos resultados obtenidos en las manifestaciones hemorrágicas del escorbuto con el empleo de la vitamina C, ha sido ensayada esta vitamina también en otras afecciones hemorrágicas, tales como el púrpura de SCHOENLEIN, de HENOCH, la hemofilia y la enfermedad de WERLHOF. Después de varios años de experiencia, la impresión recogida es que la vitamina C carece absolutamente de eficacia en estos tipos de alteraciones vasculares, en los cuales tampoco se ha podido comprobar un estado de deficiencia, ni siquiera subclínica, de esta vitamina.

CARIES DENTARIAS.—Por un razonamiento parecido al anterior, es decir, por los efectos de la vitamina C en el mantenimiento de la nutrición de las encías y las modificaciones dentarias del escorbuto, se ha supuesto que las caries dentarias puedan, en cierto modo, ser la resultante de un estado carencial de esta vitamina. Los estudios experimentales a este res-

pecto son bien poco concluyentes; pero es indudable que la presencia de cantidades apropiadas de vitamina C constituye un elemento de variable importancia en la integridad de los procesos de desarrollo y mantenimiento de la estructura dentaria. Del mismo modo, la función de la vitamina C en el mantenimiento de las condiciones normales de las encías hace de ella un elemento de interés en las afecciones de la boca.

Con relación a una afección determinada, BESSEY y WOLBACH han comprobado modificaciones de la pulpa dentaria y de la dentina, lo mismo que de los tejidos paradentarios. Los autores creen que hay dos tipos de Piorrea, una que se presenta como una enfermedad inflamatoria local y otra que se presenta como un proceso sistemático difuso, de atrofia del alvéolo. Esta última forma de piorrea es la que se presenta en el escorbuto infantil y es igual a la que se encuentra en los cuyes en carencia experimental. En un limitado número de pacientes con este tipo de piorrea, los autores han notado la correlación que existe entre los bajos valores de ácido ascórbico en la sangre y la rarefacción del tejido óseo. Creen que una escasa ingestión de vitamina C es factor importante en la producción de esta piorrea generalizada.

ANEMIAS Y VITAMINA C.—En la avitaminosis C experimental es frecuente observar la coexistencia de una anemia, dato de interés que permite asignar a la vitamina C un efecto específico en la hematopoyesis. En la Clínica, la anemia del escorbuto aparece solamente como un factor contribuyente, que viene a sumarse tanto a las hemorragias como a la carencia de otros factores en la dieta. La anemia es una complicación del escorbuto más frecuente en el adulto que en el niño.

LEUCEMIAS Y VITAMINA C.—STEPHUN y HAWLEY hacen notar que el contenido en vitamina C de los leucocitos es mucho mayor que el del plasma y de los eritrocitos y han anotado al mismo tiempo valores muy altos de ácido ascórbico en la sangre total de los leucémicos. Por estos motivos es que la vitamina C se emplea corrientemente en estas afecciones, aun cuando clínicamente no existe una prueba de su eficacia.

PIGMENTACION DE LA PIEL Y OTRAS AFECCIONES CUTANEAAS.—La pigmentación de la piel en la enfermedad de ADDISON se debe probablemente a una perturbación del metabolismo de la melanina y se asigna al ácido ascórbico una intervención en este proceso, desde el momento que esta sustancia se encuentra en la corteza suprarrenal. En la Clínica se ha ensayado la vitamina C para controlar estas pigmentaciones. Aparte de las informaciones de SCHROEDER y EINHAUSER, que dieron 300 mg. durante 14 días a sus enfermos, notando una disminución de la pigmentación de la cara, en general, los resultados obtenidos son negativos.

En la psoriasis se han empleado también grandes dosis de ácido ascórbico y se han referido algunos éxitos. Se señala por ABT y FAUNER que la administración de 450 mg. diarios por vía oral durante un mes, produjo una notoria despigmentación; hacen notar además que las grandes dosis, mucho mayores que los requerimientos normales, pueden usarse para producir estos efectos terapéuticos.

ENFERMEDADES INFECCIOSAS Y VITAMINA C.—Como la vitamina C se ha estado aconsejando en casi todas las enfermedades infecciosas, se hace necesario plantear el problema y exponer algunos datos que refieren las relaciones de esta vitamina con los procesos de inmunidad.

Una de las primeras observaciones a este respecto es la que se refiere a las alteraciones de las respuestas inmunológicas cuando se administran cantidades insuficientes de ácido ascórbico. Así, en la experiencia esta vitamina reduce e inhibe la susceptibilidad de la piel a la sensibilidad experimental con Neoarsfenamina y está en el ánimo de todos los clínicos que una dieta con alto contenido en esta vitamina es de utilidad a todo individuo que se encuentra en tratamiento intensivo con arsénico, lo mismo que lo es en el tratamiento de la dermatitis arsenical. De todos los centros científicos ha habido referencias de que la vitamina C disminuye la susceptibilidad que en la Clínica se observa con los arsenicales y el aumento de la tolerancia a ellos después de una Terapéutica por ácido ascórbico. Un hecho semejante se ha observado en los fenómenos tóxicos producidos por el benceno, los cuales parecen ser debidos a una hipovitaminosis C. A pesar de esto, VAN NIEKERK no ha podido establecer que la vitamina C tenga una acción protectora en el cuy para el shock anafiláctico por el suero de caballo. Recientemente se ha atribuido a la vitamina C intervención en el contenido en complemento de la sangre; cuando se colocan animales de experiencia en una dieta de escorbuto, el título de complemento desciende paralelamente con la disminución de los valores de ácido ascórbico y estos valores se elevan cuando la vitamina C se incorpora nuevamente a la dieta. Parece probable, en consecuencia, que la vitamina C, especialmente cuando se administra por la vía intravenosa, sea capaz de proteger al organismo contra ciertas influencias medicamentosas, tales como los arsenobenzoles y estimule la producción de anticuerpos y quizás proteja el organismo contra la anafilaxia experimental.

Sobre sus relaciones con las enfermedades infecciosas propiamente tales, la primera noción deriva de la disminución de la resistencia de todos los organismos que se encuentran en estado de carencia de vitamina C, al mismo tiempo que existe la evidencia que en el curso de algunas enfermedades infecciosas hay una mayor demanda de esta vitamina. Se ha hecho particular mención de la tuberculosis y de la ósteo-mielitis, enfermedades en las cuales diversos autores han podido comprobar una disminución de los niveles sanguíneos de ácido ascórbico.

Recientemente SWEANY y colaboradores han estudiado, en un prolijo trabajo, los efectos de la vitamina C en el estado de salud y en algunas enfermedades, especialmente en la tuberculosis.

Los autores pudieron comprobar que en casos precoces y moderadamente avanzados de tuberculosis existe solamente un pequeño grado de déficit de vitamina C, después de someterlo por 10 a 12 días a una dieta básica con 31 mg. de ácido ascórbico por día. En casos más graves hay una mayor carencia, que es proporcional a la gravedad de la enfermedad y a la ingestión de vitamina C. La rapidez del agotamiento en vitamina C es también mucho mayor en los casos graves que en los individuos normales.

Es evidente que la vitamina C no es un agente específico en el tratamiento de ninguna de las enfermedades infecciosas; pero no debe olvidarse, sin embargo, la importancia que este factor vitamínico tiene en la dieta de estos enfermos y en general en la de todos los enfermos febriles y la necesidad que existe de compensar el aumento del requerimiento por una más amplia ingestión.

METODO DE DIAGNOSTICO.—1.—Vitamina C en el plasma sanguíneo. Se determina la cantidad de vitamina C en la sangre por medio de las reacciones químicas correspondientes. Valores de vitamina C inferiores a 0,75 a 0,80 mg.% en el plasma indican una ingestión subnormal de esta vitamina.

2.—Prueba de la eliminación urinaria. Consiste en determinar por medio de la titulación química, la cantidad de vitamina C excretada por la orina y la respuesta que se obtiene con una o varias dosis masivas de vitamina C pura.

3.—Prueba de la resistencia capilar. Consiste en emplear la prueba de RUMPEL-LEED. La prueba no es muy segura y hay dudas que sea específica de la hipovitaminosis C.

TRATAMIENTO DEL ESCORBUTO Y DEMAS ESTADOS DE CARENCIA DE VITAMINA C.—Partiendo de la noción del requerimiento diario del individuo normal en vitamina C, esto es, 25 a 100 mg., la dosis terapéutica apropiada debe encontrarse ampliamente por encima de estas cifras. En los casos de carencia grave, los tejidos absorben con avidez el ácido ascórbico de la sangre. Pero una dosis simple demasiado alta tiene el inconveniente de perderse por la orina en fuerte proporción. Esto obliga, como bien se comprende, al fraccionamiento de las dosis. La posología media que se recomienda fluctúa entre 200 a 500 mg., administrados durante las comidas y siempre que exista un cierto margen de seguridad sobre la integridad de la función gástrica. Cada vez que existe una dispepsia hipocáida o una aclorhidria completa, aún cuando no existan vómitos ni diarreas, el aprovechamiento de la vitamina por la vía oral es aleatorio; se produce la oxidación y el deterioro del producto. Como se trata de una vitamina hidrosoluble, es fácil su administración por las vías parenterales, subcutánea, intramuscular y aun intravenosa. Las dosis en estos casos pueden ser de 100 a 500 mg. por dosis, advirtiendo nuevamente que dosis mayores tienen la desventaja de elevar excesivamente la cantidad de ácido ascórbico circulante y exceder el umbral de eliminación renal para esta sustancia, con la consiguiente pérdida de vitamina por la orina.

Se ha dicho que no existen efectos tóxicos de hiperdosaje y, en consecuencia, en los casos más serios no hay motivo para detener la posología en las cifras anotadas.

Para los casos de avitaminosis subclínica o pequeñas hipovitaminosis, basta probablemente con satisfacer el aporte con la dieta, en cantidades de 50 a 100 mg. por día.

Los resultados que se obtienen en los casos de escorbuto y avitaminosis graves, son realmente espectaculares. Las hemorragias desaparecen rápidamente, las encías recuperan su aspecto normal y todos los síntomas propios de la enfermedad regresan.

Asertos permisibles para el ácido ascórbico (del Cooperative Committee on Vitamines):

- Asertos definitivos sobre el valor terapéutico del ácido ascórbico:
- 1.—Sólo se permiten en relación con el escorbuto, hasta que más amplias informaciones clínicas y experimentales hayan sustentado su utilidad en otros estados.
 - 2.—El ácido ascórbico es aceptable para la prevención y corrección del escorbuto. Este efecto ha sido establecido por la investigación experimental y clínica.
 - 3.—Puede ser permisible, bajo ciertas condiciones, asegurar el valor terapéutico del ácido ascórbico en el escorbuto incipiente y latente. Hay evidencias clínicas convincentes de que esto ocurre. Sin embargo, hay que hacer notar bien la necesidad de basarlo en los datos radiológicos, en el estudio de los huesos largos y en lo posible, en la in-

suficiencia para excretar una cantidad óptima de ácido ascórbico por la orina.

- 4.—Caries dentarias, piorreas, infecciones de las encías, anorexia, anemia, desnutrición, por sí solas no son suficiente indicación de una carencia de ácido ascórbico; pero, de acuerdo con la investigación clínica y experimental, pueden ser signos concomitantes de una deficiencia en este sentido. Además puede ser permisible aceptar el valor terapéutico que el ácido ascórbico tenga en estas condiciones sintomáticas sólo cuando se establece definitivamente que ellas son la consecuencia de una deficiencia o de una cantidad subóptima de ácido ascórbico y cuando hay una interferencia patológica para la asimilación de la cantidad necesaria para la preservación de la salud.
- 5.—A menos que se tengan más elementos de convicción que los que actualmente existen, no puede reconocerse un efecto antiinfeccioso del ácido ascórbico. Las infecciones secundarias son trastornos característicos de la desnutrición, particularmente en todas las enfermedades por carencias vitamínicas. No se ha establecido que el ácido ascórbico tenga un efecto terapéutico que influya directamente las infecciones asociadas del escorbuto.
- 6.—A causa de que el ácido ascórbico es un factor dietético esencial, su administración parenteral en forma concentrada es de utilidad en condiciones en las cuales hay dificultades para introducirlo por la vía oral y para utilizar los alimentos corrientes. El ácido ascórbico se acepta como un constituyente dietético esencial en el alimento del niño, pero no puede ser aceptado para uso terapéutico excepto en las condiciones arriba mencionadas. Generalmente se le administra en forma de jugos que contienen ácido ascórbico. Puede ser administrado por vía parenteral en formas concentradas, como ascorbato de sodio, cuando hay vómitos, diarreas y otras condiciones que impidan la absorción de las cantidades tomadas por os.
- 7.—El ácido ascórbico que se ofrece para empleos clínicos debe expresar su potencia en U. I. La U. I. de ácido ascórbico, que antes se definía como la actividad vitamínica de 0,1 cc. de jugo de limón, se define ahora como la actividad vitamínica de 0,05 mg. de ácido ascórbico. Esta es la cantidad de ácido ascórbico que habitualmente se encuentra en 0,1 cc. de jugo de limón.
- 8.—En la opinión del Cooperative Committee on Vitamines, aceptada por el Council de la A. M. A. la afirmación de que un alimento tiene valor por su contenido en ácido ascórbico sólo puede permitirse cuando provee una cantidad diaria de por lo menos 250 U. I. de ácido ascórbico.
- 9.—Un pronunciamiento razonable y general sobre los asertos permisibles para el ácido ascórbico sería el siguiente: una cantidad óptima de ácido ascórbico debe ser administrada en todas las edades por su valor terapéutico en la prevención del escorbuto agudo y latente. Afirmaciones sobre el valor terapéutico del ácido ascórbico se pueden aceptar cuando el agente sea prescrito como un medio correctivo para el escorbuto, debido a la ausencia demostrable o a la presencia de cantidades subóptimas en la dieta y en los casos en que sea definitivamente sabido que hay interferencia en la absorción de una cantidad óptima. La utilidad del ácido ascórbico en síntomas tales como pérdida de peso, detención del desarrollo, anorexia, anemia, infecciones, síntomas referibles al sistema nervioso central y condiciones hemorrágicas, no puede aceptarse, a menos que tales esta-

dos sean definitivamente referibles a una deficiencia demostrable de ácido ascórbico.

El equivalente de ácido ascórbico o la potencia en términos de U. I. debe establecerse en toda dosificación para el ácido ascórbico. El ácido ascórbico se descompone fácilmente en presencia de algunas sustancias; en consecuencia, debe tenerse cuidado de administrarlo (también el jugo de naranjas) en mezclas o procedimientos que pueden inactivarlo.

Preparaciones.—La F. Ch. III provee:

Ácido ascórbico (ácido ascórbico levógiro, vitamina C, ácido cevitámico, Cevítan, Cebión, Ascorbil, Cantán): El producto oficial debe contener 99 % de ácido ascórbico. La U. I. de vitamina C está representada por 0,05 mg. de ácido ascórbico. El ácido ascórbico o vitamina C (vitamina antiescorbútica) es la lactona del ácido pentahidroxi-2,3,4,5,6-hexeno-2-carbónico-1. Se prepara por extracción de numerosos vegetales frescos (pimentón, naranja, limón, ají, etc.) o por síntesis. Cristales finos incoloros, ligeramente amarillos e inodoros. Es soluble en 4 partes de agua a 45°, en 0,8 partes de agua hirviendo, soluble en alcohol y acetona.

Preparados comerciales:

Áscorbil. Sanitas. Ampolletas y comprimidos con 25 y 100 mg.

Mina C. 18. Tabletas con 50 mg.

Cebión. Merck. Tabletas con 50 mg. y ampolletas con 50, 100 y 500 mg.

Cantán. Bayer. Tabletas con 50 mg. Ampolletas con 50 y 500 mg.

Cenolate. Abbott. Tabletas con 25 mg. y ampolletas con 100 mg.

Ácido ascórbico. Upjohn. Tabletas con 15, 25, 50 y 100 mg.

Ácido ascórbico. Merrell. Tabletas con 25 mg.

Ácido ascórbico. N. D. Co. Tabletas con 25 mg.

Ácido ascórbico. Smaco. Tabletas con 25 y 50 mg.

Ácido ascórbico. Breon Co. Tabletas con 25 y 100 mg.

Ácido ascórbico. Int. Vit. Corp. Tabletas con 50 y 100 mg.

Ácido ascórbico. Mead. Tabletas con 100 mg.

Ácido ascórbico. Lederle. Tabletas con 25 y 50 mg.

Ácido ascórbico. Squibb. Tabletas con 25 y 50 mg.

Ácido cevitámico. Parke Davis & Co. Tabletas con 25 mg.

VITAMINA D

No fué sino en 1921 que MELLAMBY reconoció que el raquitismo era una enfermedad por carencia, y esto sucedió 4 años después que HESS había demostrado el valor profiláctico del aceite de hígado de bacalao en esta enfermedad. Pero el raquitismo puede prevenirse y curarse no sólo por la administración de aceite de hígado de bacalao sino que, habiendo actualmente diversos procedimientos, éstos pueden catalogarse en dos grupos: uno consiste en la irradiación de la piel con rayos ultravioleta y el otro, en la administración de vitamina D en cualesquiera de sus formas. Los dos procedimientos dan el mismo resultado: en el caso de la irradiación de la piel, una sustancia grasa contenida en ella, el 7-dihidrocolesterol o provitamina D, es activado por los rayos ultravioleta y convertido en la vitamina misma. Si se da a ingerir la vitamina D, se la da preformada fuera del organismo, siendo los resultados iguales.

La vitamina D deriva del ergosterol, el que a su vez se obtiene de los más diversos elementos de la Naturaleza. En la actualidad hay muchísimos, por lo menos unos 10 cuerpos químicos diferentes, que poseen actividad vitamínica antirraquítica. De ellos los más importantes son la vitamina D, el calciferol o vitamina D2 y el dihidrocolesterol activado o vitamina D3. Los dos últimos poseen precursores inactivos, en los cuales la actividad vitamínica se obtiene por procedimientos químicos o físicos. Así, el ergosterol activado con luz ultravioleta, sea en el organismo o fuera de él, se convierte en calciferol (viosterol o vitamina D2). El dihidrocolesterol activado también por la exposición a los rayos ultravioleta, adquiere actividad antirraquítica y se denomina vitamina D3. La última se encuentra además

en el aceite del hígado de pescados, en las grasas animales, en los huevos y es muy probablemente el principal elemento antirraquítico de la alimentación. El Calciferol, en cambio, aparte de su presencia en la levadura irradiada, tiene importancia porque hace posible la preparación artificial de alimentos y medicamentos de alta concentración en vitamina D y representa, por consiguiente, la forma medicamentosa.

Por el descubrimiento de STEENBOCK, sobre el efecto de la irradiación con rayos ultravioleta de los alimentos en relación con su tenor en vitamina D, se llegó a precisar que la mayor conversión de la provitamina en vitamina antirraquítica se obtiene cuando la longitud de onda de dichos rayos se encuentra entre 2.300 a 3.050 Å, siendo su máximo en los 2.800 Å. Naturalmente que tales rayos ocupan el espacio invisible del espectro y que la banda de energía de conversión se encuentra en la región ultravioleta. Queremos hacer notar que la activación del ergosterol es más eficaz cuando se encuentra en soluciones y en capas delgadas y lo es menos cuando se irradia la sustancia sólida. En la activación del dihidrocolesterol de la piel, debido a la escasa penetración de estos mismos rayos, la conversión sólo se hace en las capas superficiales; el producto es luego absorbido y penetra en los tejidos profundos. La conversión del Ergosterol a Calciferol nunca abarca la totalidad de la provitamina y en las mejores condiciones sólo alcanza el 50%. Si la irradiación excede ciertos límites, lo mismo que si el ergosterol se disuelve en alcohol, el Calciferol se descompone en un nuevo cuerpo, que ha sido llamado "sustancia 248 o Toxisterol". El nombre indica que la sustancia ofrece efectos tóxicos y es indudable que los efectos secundarios a la administración de vitamina D en forma de Ergosterol irradiado en los primeros ensayos clínicos, fueron debidos a la presencia de este producto de sobreirradiación. El Toxisterol no se forma cuando la irradiación se hace en un solvente como el éter.

ACCIONES DE LA VITAMINA D.—El conocimiento acabado sobre las diversas acciones que la vitamina D ejerce en el organismo aun no existe. En términos generales, el rol principal de esta sustancia deriva de su efecto en la absorción del calcio y del fósforo por el tractus intestinal. Hay suficientes elementos de juicio que permiten declarar que primariamente actúa favoreciendo la absorción de calcio y que la absorción de fósforo aparece como un efecto secundario. Este proceso tiene lugar casi exclusivamente en el intestino delgado. Es indispensable la presencia de bilis para que la vitamina D atraviese la mucosa intestinal, del mismo modo que en el caso de cualquiera otra vitamina liposoluble.

Este efecto de la vitamina D, favoreciendo y promoviendo la absorción de calcio por las células, debe ser una acción celular directa, porque cuando se administra la misma vitamina por la vía parenteral se obtienen efectos semejantes.

La vitamina D no se oxida fácilmente. Su deterioro en el tubo digestivo es prácticamente despreciable y en esto hay una notoria diferencia con la otra vitamina liposoluble más importante, que es la vitamina A. Fué justamente esta estabilidad de la vitamina D la que permitió su descubrimiento, al tratar el aceite de hígado de bacalao por medio del calor y del oxígeno, que destruyen la vitamina A y frente a los cuales la vitamina D permanece intacta. La vitamina D es también más estable que la vitamina C y que el cloruro de tiamina.

La vitamina D no sólo promueve la absorción del calcio a nivel del intestino delgado, sino que ejerce también un efecto profundo sobre el metabolismo general. Cuando ALBRIGHT y SULKOWITZ inyectaron fosfatos por vía intravenosa a un paciente que sufría de un raquitismo rebelde,

observaron un aumento considerable de la absorción y de la excreción urinaria del fósforo; pero los niveles de fósforo inorgánico en el suero sanguíneo permanecieron invariables. Lo más importante de esto es que el nivel del fósforo inorgánico en la sangre permanece invariable, como si en presencia de una carencia de vitamina D el organismo hubiera perdido el poder de retener el fósforo inorgánico en las concentraciones normales. Piensan los autores que la vitamina D actúa directamente sobre el riñón, estimulando la excreción de fosfatos y que aparentemente su influencia reguladora en la sangre es debida más bien a un control de la absorción y de la excreción.

Conviene señalar aquí que otras sustancias ejercen efectos semejantes sobre el metabolismo del calcio y del fósforo. Así recordaremos los efectos del A. T. 10 (pág. 518) y de la parathormona. El dihidrotaquisterol favorece la absorción intestinal de calcio del mismo modo que la vitamina D, disminuye asimismo la excreción de calcio por las heces, eleva la calcemia, disminuye lentamente la eliminación de fósforo por las deposiciones y eleva la fosfatúria. El extracto paratiroideo produce también una hiperfosfatúria que se acompaña de una hiperfosfatemia, hipercalcemia e hipercalcúria. Las diferencias que existen entre estas diversas sustancias serían que la vitamina D facilita la absorción intestinal en grado mayor que el dihidrotaquisterol, y que disminuye la eliminación de calcio por las heces. Para sintetizar estas diferencias nos valemos de la fórmula siguiente: la vitamina D produce un balance positivo de calcio y fósforo; la parathormona produce un balance negativo de calcio y el A. T. 10, un balance negativo de fósforo.

Recientemente, MC LEAN ha ensayado clínicamente estos diversos esteroides activados en el tratamiento de la insuficiencia paratiroidea, sin haber obtenido una satisfactoria evidencia de que los efectos terapéuticos del dihidrotaquisterol sean superiores a los de la vitamina D, cuando esta última se da en dosis comparables. Coloca al dihidrotaquisterol, de acuerdo con los estudios de BEANS, en la cadena de transformaciones que, partiendo del ergosterol, termina en el toxisterol, según la progresión: ergosterol → lumisterol → taquisterol → calciferol → toxisterol y, por fin, suprasterol 1 y 2. Para este autor, el efecto del dihidrotaquisterol en la absorción de calcio (por el hecho de que tal sustancia es más eficaz cuando se da en combinación con calcio), es debido a una actividad antirraquítica residual. La vitamina D, lo mismo que el dihidrotaquisterol y el extracto paratiroideo, aunque en orden ascendente, determina un evidente aumento de la excreción de fosfatos por el riñón, cuyo mecanismo ha sido recientemente estudiado. El descenso de la calcemia en el hipoparatiroidismo se acompaña constantemente de un aumento de la concentración de fosfatos en el suero sanguíneo.

Resumiendo la información de MC LEAN podría decirse que hay cierto número de sustancias que, derivando de la activación del ergosterol, poseen el efecto de elevar la calcemia cuando se administran en dosis suficientemente altas y que este efecto es el resultado de dos mecanismos: la movilización del calcio de los huesos, por un lado y el aumento de la absorción de calcio en el tubo digestivo, por otro. El efecto sobre la calcemia es igualmente evidente para calciferol y A. T. 10. Cuando ambos se administran en dosis comparativas, sus efectos son cualitativa y cuantitativamente similares, por no decir idénticos.

Otra acción muy importante de la vitamina D es su intervención en el desarrollo del animal joven. El desarrollo esquelético se altera en la avitaminosis D, pero también hay datos experimentales que permiten afir-

mar que las dosis excesivas de vitamina D retardan el crecimiento, en lugar de impulsarlo. Esto se explica porque la vitamina D controla el proceso de calcificación de las epífisis de los huesos en crecimiento. El hueso se forma por el reemplazo de las células degenerativas del cartílago por osteoblastos. Un enzima, la fosfatasa toma parte en el fenómeno, probablemente hidrolizando los fosfatos sanguíneos y provocando así un aumento de la concentración local del ion PO_4^{---} . En ausencia de vitamina D, la formación de hueso en la línea epifisiaria no se produce y aparecen los cambios patológicos característicos. Sobre este asunto existen todavía muchos puntos oscuros, que impiden comprender en toda su magnitud tan interesante fenómeno.

FUENTES DE OBTENCION. REQUERIMIENTOS.—La vitamina D se encuentra en unos pocos alimentos todos de origen animal. Se trata exclusivamente de pescados y de aceites de los mismos. Entre ellos hay que anotar la sardina, el salmón, el arenque, el albacora, el bacalao, el alibut; el contenido de los huevos es variable y depende de la época del año: la postura de Verano entrega huevos con actividad antirraquítica aproximadamente igual al doble de la de Invierno: 390 U. I. por 100 g., contra 140, según DE VANEY. DRAKE establece que se necesitan por lo menos 5 yemas de huevo para proporcionar el equivalente en vitamina D de una cucharadita de aceite de hígado de bacalao. Las grasas animales tienen también alguna actividad antirraquítica, pero por ser baja, no pueden ser consideradas como fuentes de utilidad práctica. Se estima que la mantequilla, por ejemplo, contiene solamente 80 U. I. por 100 g., siendo así su potencia cien veces inferior a la del aceite de hígado de bacalao. La cantidad contenida en la leche es despreciable. En la dieta corriente existe, pues, un déficit de vitamina D, desde el momento en que las carnes, aun incluyendo las grasas y las vísceras, las frutas, el azúcar, las verduras y los cereales contienen solamente indicios. Muy razonable nos parece la conclusión de PARK, cuando dice que "aunque ocasionalmente la dieta proporciona cantidades apreciables de vitamina D, en la generalidad de las veces no proporciona virtualmente nada". La única actitud lógica es considerar una dieta corriente como completamente desprovista de esta vitamina.

Unidad internacional de vitamina D. Es la actividad de 1 mg. de la solución standard internacional de ergosterol irradiado (igual a 0,025 gama de vitamina D cristalizada).

La dificultad para precisar los requerimientos, sobre todo en adultos, deriva del hecho de que éste obtiene una parte no despreciable de vitamina D por la irradiación de la piel; además hay relación entre los requerimientos de vitamina D y el cociente Ca/P de la dieta. Por ejemplo, si este cociente es 1,2/1, el requerimiento de vitamina D es mínimo y aumenta a medida que crece este cociente. El Council on Foods de la A. M. A. ha aceptado un requerimiento diario de 600 U. I. para cualquier individuo, sin tomar en cuenta la edad. Esta cifra corresponde al requerimiento mínimo y no indica en modo alguno el aporte óptimo. En niños grandes y en adultos, la mayor parte de la vitamina D es obtenida, como ya lo dijimos, por la exposición de la piel a los rayos ultravioleta; pero en recién nacidos y niños pequeños es necesario un constante suplemento de esta vitamina en los alimentos, siendo probablemente la dosis mínima diaria para el recién nacido de 600 a 800 U. I., de 800 a 1.200 U. I. para los niños durante el primer año; de 300 a 400 U. I. para los adolescentes, de 800 U. I. durante la lactancia. El niño alimentado a pecho habitualmente no necesita suplemento.

tos artificiales de vitamina D, ya que su madre se los procura, obteniéndolos ella misma de la exposición al sol. El adulto tampoco necesita un aporte vitamínico suplementario, por motivos semejantes.

HIPERVITAMINOSIS D.—Numerosos documentos asignan a las grandes dosis de vitamina D un efecto tóxico, tanto en el animal de experiencia como en el hombre. Los síntomas del hiperdosaje son: náuseas y vómitos, aumento de la excreción ureica y pérdida de peso; hay, al mismo tiempo, hipercalcemia, lo que conduce secundariamente a calcificaciones aberrantes, que se presentan preferentemente en los grandes vasos (aorta en particular), en el miocardio y en los riñones. Es posible que muchos de estos efectos sean debidos a la presencia de toxisterol. Se cita un caso de muerte, en un hombre que tomó 2.300.000 U. I. por día, lo que corresponde a 18.000 U. I. por k. Esta muerte fué atribuida al hiperdosaje, pero resulta que de otros 20 pacientes que habían consumido 15.000 U. I. por k. de peso corporal, solamente 4 ofrecieron síntomas de intoxicación. Muy altas dosis se emplean en el tratamiento del raquitismo sin inconvenientes de ninguna especie, pero hay que hacer notar que el niño normal no tolera estas mismas altas dosis tan fácilmente como el raquítico. En algunas afecciones cutáneas, como en la psoriasis, por ejemplo, se han administrado 400.000 U. I. diarias durante algún tiempo. La mayoría de los enfermos soportó en muy buenas condiciones estas dosis y sólo unos pocos mostraron pequeños síntomas de hiperdosaje. En el péñigo vulgar, dosis mayores, hasta de 1 millón U. I. diariamente, también han sido toleradas.

RAQUITISMO.—El cuadro clínico del raquitismo se caracteriza por la tumefacción de las zonas de crecimiento de los huesos largos, de lo cual resultan, en los casos graves, deformaciones permanentes y alteraciones características en la radiografía, que se comprueban con especial intensidad en las muñecas, rodillas, caderas: la línea de calcificación de la diáfisis, de regular y lisa que es normalmente, se hace irregular. Bajo una apropiada e intensa terapia, la irregularidad de la línea de calcificación desaparece en un plazo relativamente breve (10 días aproximadamente), al mismo tiempo se puede demostrar la presencia de nuevos depósitos de calcio que progresan gradualmente hasta dar a la estructura del hueso un aspecto normal. Este último efecto se obtiene naturalmente en un plazo mayor (generalmente de varios meses). Cuando las perturbaciones del raquitismo se establecen, el crecimiento óseo se detiene o retarda. Los cambios que tienen lugar en la costilla y en la articulación condro-costal provocan deformaciones que constituyen el llamado rosario raquítico de HARRISON; los huesos largos, sobre todo aquellos que sustentan el peso del cuerpo, se arquean y se deforman intensamente, lo que determina una disminución de la estatura. El cráneo-tabes es igualmente característico de este estado. Los exámenes de laboratorio demuestran una disminución de la calcemia a valores hasta de 5-6 mg% (siendo lo normal de 9 a 11 mg.%); el grado de hipocalcemia está en relación directa con la gravedad del raquitismo. El fósforo sanguíneo desciende de cifras de 4,5-5 mg.%, que es lo normal, a 2,5-3 mg. La fosfatasa sanguínea, a la cual ya nos hemos referido, está generalmente elevada en el suero sanguíneo. Esta puede titularse expresando su concentración en la llamada unidad BODANSKY; normalmente la sangre del adulto contiene de 1,5 a 4 unidades y la del niño, de 5 a 12 unidades por 100 cc.

Se agregan a este cuadro la anemia, el mal estado de nutrición, la hipotonía muscular y la disergia.

TRATAMIENTO. Tratamiento preventivo del raquitismo.—En la redacción de este capítulo hemos seguido muy de cerca el espléndido traba-

jo de E. PARK, *The Therapy of Rickets*, publicado en el J. A. M. A. bajo los auspicios del Comité de revisión de la F. E. U.

Las diversas fuentes de vitamina D que se emplean en el tratamiento del raquitismo son:

1. **Aceite de hígado de bacalao.**—De acuerdo con la F. Ch. III, el aceite de hígado de bacalao debe contener por lo menos 85 U. I. por cc. Son muchas las marcas de aceite de hígado de bacalao que tienen un título superior. Interesa saber que una cucharadita del aceite oficial aporta 400 U. I. La vitamina D del aceite de hígado de bacalao es principalmente 7-dihidrosterol activado. El aceite de hígado de bacalao es eficaz en el raquitismo, en la tetania infantil y también en la osteomalacia. Tiene el gran interés de suministrar al mismo tiempo vitamina A, aproximadamente unas 600 U. I. por cc. y sus únicos inconvenientes consisten en el gusto desagradable y en la baja concentración vitamínica; en la práctica no se pueden administrar más de 3.000 U. I. de vitamina D con este medicamento.

En realidad, el aceite de hígado de bacalao es ampliamente suficiente para prevenir y curar el raquitismo en la mayoría de los casos. El gusto desagradable hace difícil su administración en niños mayores. Dicen los pediatras, que es fácil conseguir que lo tomen los niños pequeños, especialmente si se comienza a darlo en los primeros meses y si su administración no es interrumpida. Generalmente cuando se acuerda un descanso, especialmente en la época de calor, se hace difícil volver a darlo. Entre los peligros del aceite de hígado de bacalao se citan las neumonías por aspiración en los prematuros. En la época de calor, puede conducir a algunos trastornos digestivos.

El mejor modo de administrarlo es por cucharadas mezclado con jugo de naranjas. Se consigue hacer tolerar así dosis simples hasta de 20 cc.

2. **Viosterol en aceite.**—Es el ergosterol activado por la irradiación ultravioleta y disuelto en aceite de maíz o cualquier otro aceite. La F. Ch. III, así como la F. E. U. XI, exigen que 1 g. de "Viosterol en aceite" contenga por lo menos 10.000 U. I. de vitamina D. Una gota de Viosterol contiene aproximadamente 220 U. I. El Viosterol tiene, pues, una actividad 100 veces superior a la del aceite de hígado de bacalao. Esta alta concentración le confiere notorias ventajas.

El Viosterol no tiene gusto y, en consecuencia, no hay dificultades en su administración. Se da mezclado con jugo de naranjas o depositando directamente las gotas en la cavidad bucal. No es aconsejable agregar el Viosterol al alimento, porque el aceite se adhiere al utensilio.

La desventaja del Viosterol con respecto al aceite de hígado de bacalao es su ausencia de vitamina A.

Se fabrica por dos procedimientos diferentes: a) por irradiación con rayos ultravioleta (procedimiento de STEENBOCK), y b) por el método de bombardeo con electrones de baja velocidad (KNUDSON y MOORE). Ambos procedimientos conducen a un preparado química y biológicamente idéntico.

3. **Aceites de pescado concentrados con Viosterol y otras fuentes naturales de vitamina D.**—El aceite de hígado de Alibut es considerablemente más rico en vitamina A que el aceite de hígado de bacalao, pero es sólo 4 veces más potente en vitamina D. Si se agrega Viosterol al aceite de Alibut, es posible elevar la concentración en vitamina D a la del Viosterol en but, es posible obtener un producto extraordinariamente rico en vitaminas A y D. El contenido en vitamina A del aceite de Alibut se ha estandarizado en 50.000 U. I. por cc. y el contenido en vitamina D en 10.000

U. I. (lo mismo que el Viosterol en aceite). Se administra en igual forma que el Viosterol en aceite.

4. **Aceites de pescados naturalmente concentrados en vitamina D.**—La concentración vitamínica de los aceites de diferentes pescados varía considerablemente. Unos son muy ricos en vitamina A y otros lo son en vitamina D. El más rico en vitamina D es el de Percomorf. Para fines terapéuticos, los fabricantes mezclan aceites de diferentes especies de tal manera que el producto tenga una concentración en vitamina D igual a la del Viosterol en aceite, es decir, 10.000 U. I. por cc. y una concentración en vitamina A de 60.000 U. I. por cc. Estos aceites de pescados tienen el mérito de proporcionar las vitaminas A y D en alta concentración, lo que permite su dosificación en gotas. Se administran en la misma forma que el Viosterol en aceite.

5. **Leches con vitamina D.**—La vitamina D puede ser agregada a la leche de tres maneras diferentes. La primera consiste en la irradiación con rayos ultravioleta; la segunda, en la alimentación de la vaca con levadura irradiada y, por fin, la tercera, en agregar concentrados de vitamina D a la leche.

a) Leche irradiada. La activación tiene lugar por exposición a rayos ultravioleta de fuentes artificiales. La irradiación debe ser llevada a cabo de tal manera que se estandarice su tenor vitamínico en 135 U. I. por litro. Los esfuerzos hechos para alcanzar más altas concentraciones han fracasado, a causa de la aparición de un gusto desagradable. Es lo más probable que en estos casos la vitamina D que se produce sea el 7-dihidrosterol activado. La leche irradiada se expende en forma fresca, evaporada o desecada. Esta última se estandariza de manera que su potencia sea de 135 U. I. cuando se reconstituya un litro de leche.

b) Leche materializada. Se obtiene alimentando la vaca con levadura irradiada y se estandariza en 430 U. I. por litro. La forma de vitamina D que se encuentra en ella es el Viosterol.

c) Leche reforzada. Se obtiene agregando vitamina D en forma de concentraciones derivadas de aceite de hígado de bacalao o de otros aceites de pescados o bien de Viosterol. La leche reforzada está estandarizada en 400 U. I. por litro.

Cuando la vitamina D fué descubierta, se comparó la actividad anti-raquitica de estas diversas formas medicamentosas y pudo observarse que unidad por unidad, resultaba más eficaz el aceite de hígado de bacalao que el Viosterol mismo. HESS, LEWIS y colaboradores anunciaron entonces que la actividad del aceite de hígado de bacalao y del Viosterol eran diferentes y que 1 U. I. de aceite de hígado de bacalao ejerce un efecto de 4 U. I. de Viosterol. Algún tiempo después, otros autores informaron que la leche materializada, unidad por unidad, era más eficaz en la cura del raquitismo que el aceite de hígado de bacalao y que el Viosterol. Los exponentes de eficacia de los 3 cuerpos eran: 1 : 1,25 : 5,2. Los hechos señalados son indudables, pero con fines prácticos, dice PARK, hay que considerar que la vitamina D en el Viosterol es igual a la vitamina D en el aceite de hígado de bacalao; si el Viosterol es inferior al aceite de hígado de bacalao, unidad por unidad, las diferencias no pueden ser grandes. La vitamina D en la leche es más eficaz y aun cuando hay evidencia que la leche irradiada es superior, también, en la práctica, los 3 tipos de leche pueden considerarse como iguales. La leche con vitamina D, teniendo una potencia de 400 U. I. por litro, puede aportar suficiente vitamina D para prevenir el raquitismo en la mayoría de los niños de término. Se exceptúa en este caso la leche irradiada, cuya potencia es solamente de 135 U. I. por litro.

¿Cómo se usa la vitamina D para prevenir el raquitismo y la tetania infantil? El período de mayor susceptibilidad al raquitismo corresponde a los primeros meses de la vida y es importante, en consecuencia, administrar una dosis de vitamina D a todos los niños al final del segundo mes. Si se elige aceite de hígado de bacalao, conviene administrarlo desde el comienzo de la tercera semana o cuando más, en la cuarta semana, con una dosis de media cucharadita, 175 U. I. La dosis debe ser aumentada a una cucharadita, 350 U. I., en pocos días. En el curso de las semanas siguientes debe ser aumentada a 2 cucharaditas, 700 U. I. Pero es recomendable dar 3 cucharaditas, 1.000 U. I., si por cualquiera razón el niño parece ser particularmente susceptible al raquitismo. Las dosis de 700 a 1.000 U. I. deben mantenerse durante todo el primer año. En el segundo año se necesitan 700 U. I.

Si sobrevienen dificultades en la administración del aceite de hígado de bacalao, es aconsejable abandonarlo y preferir otras preparaciones de vitamina D. Estas dificultades sobrevienen generalmente en el segundo año y se observan habitualmente después de haber interrumpido su administración por algún tiempo.

Por el peligro de la neumonía lipídica, se hace necesario suprimir el aceite cuando hay vómitos frecuentes.

Para los niños prematuros, la concentración del aceite de hígado de bacalao es insuficiente y además hay el riesgo de la aspiración. Se prefieren entonces el aceite concentrado de hígado de pescados, el Viosterol en aceite o el aceite enriquecido en Viosterol o irradiado, que se administran exactamente en la misma forma que el aceite de hígado de bacalao, comenzando en la tercera o cuarta semana, alcanzando una dosis de 350 U. I. en una semana y llegando al final de la quinta o de la sexta semana a 700 U. I.; según las circunstancias, la dosis de vitamina D debe mantenerse en esta cantidad o aumentarse. Así debe continuarse la profilaxis durante todo el primer año y descender a 700 U. I. en el segundo.

Se pregunta siempre si es aconsejable dar aceite de hígado de bacalao u otra preparación antirraquitica durante el Verano, desde el momento que la exposición a los rayos solares puede por sí sola ser suficiente para prevenir el raquitismo. La respuesta, para PARK, es la siguiente: si se está seguro que la exposición al sol es adecuada, la administración de vitamina D deja de ser necesaria. Sin embargo, es una buena práctica continuar administrando vitamina D durante esta estación, porque la suspensión temporal puede dificultar la renovación de esta Terapéutica en el próximo Invierno.

Si se emplea alguna de las leches activadas, la dosis se fija, no por los requerimientos vitamínicos del niño, sino por la cantidad de leche que debe tomar. Puede o no ser suficiente para prevenir el raquitismo; aun cuando la potencia en vitamina D de las formas materializadas y reforzadas es suficiente para prevenir el raquitismo en la mayoría de los niños, es más seguro suplementarlas con una dosis de 350 U. I. en forma de preparaciones de vitamina D, durante los 6 primeros meses de la vida.

El niño prematuro está especialmente predispuesto al raquitismo y a la tetania. Las leches activadas en estos casos no alcanzan a ser satisfactorias. Deben usarse, pero deben ser suplementadas con dosis liberales de vitamina D de otra fuente. Se aconseja proceder como si estas leches no contuvieran vitamina D. La dosis de vitamina D debe ser de 5.000 a 10.000 U. I. y aun más por día. Si se emplean dosis de tal magnitud, debe elegirse alguno de los concentrados de aceite de hígado de pescados o Viosterol en aceite, porque la cantidad de aceite de hígado de bacalao que habría que dar sería demasiado grande.

Tratamiento curativo del raquitismo.—Las dosis anotadas como eficaces para prevenir el raquitismo son también aptas para curar la enfermedad, pero naturalmente así la curación se hace demasiado lentamente. Es mejor, en consecuencia, usar dosis mayores para controlar rápidamente la afección. Las leches con vitamina D no son suficientes. Si se emplea aceite de hígado de bacalao, la dosis curativa en los casos corrientes de raquitismo, es de 1.000 U. I. por día. Esta dosis, en la forma de aceite de hígado de bacalao, de aceites concentrados o de Viosterol, controla un raquitismo avanzado en un período de 3 a 4 semanas en la gran mayoría de los casos. Si se emplean dosis mayores de 1.000 U. I., es preferible recurrir a las preparaciones concentradas de vitamina D. En niños prematuros, es a veces necesario dar 10.000-20.000 U. I. para terminar con la enfermedad en corto tiempo, y en niños mayores, en los cuales el raquitismo resulta refractario a estas dosis, podrán elevarse hasta 60.000 U. I. por día y aún más. En todo caso, cuando el raquitismo no se detiene, lo que se determina por medio de repetidos exámenes radiológicos y por las mediciones del Ca y del P en el suero sanguíneo, las dosis de vitamina D deben reducirse a los niveles de simple protección.

Tratamiento del raquitismo rebelde.—El raquitismo refractario o rebelde se observa más comunmente en niños sobre 3 años de edad (raquitismo tardío). Las manifestaciones clínicas, serológicas y metabólicas son las de la enfermedad corriente, pero las deformidades pueden ser algo distintas. El diagnóstico de raquitismo refractario se hace solamente por el ensayo y el fracaso de la terapia con vitamina D a las dosis necesarias. En estos casos debe averiguarse si se trata de una variedad endógena, no relacionada con una deficiencia vitamínica, tal como ha sido descrita por diversos autores. Estas formas endógenas se acompañan de glucosuria e hipoglicemia (diabetes renal), acidosis (debida a un ácido no definido), retardo del desarrollo y raquitismo osteoplástico, que se caracteriza por cifras extraordinariamente bajas de P orgánico en el suero. Otro tipo obscuro y mal definido de raquitismo endógeno es el que se refiere a trastornos del metabolismo de la cistina y retardo del crecimiento, y, por último, el raquitismo renal, con islotes de fibrosis renal. Estos tipos de raquitismo endógeno no son influenciados por la vitamina D y más aún, en el caso del raquitismo renal, ésta puede ser peligrosa.

Eliminados estos casos se hace el diagnóstico de raquitismo refractario o rebelde. El secreto terapéutico reside en la administración de dosis extraordinariamente grandes de vitamina D. En un niño de 16 años (caso citado por ALBRIGHT) fué necesario elevar la dosis de vitamina D a 1.100.000 U. I., 150.000 U. I. diarias, para obtener una curación definitiva. Cuando se dan dosis tan enormes, la primera indicación de la actividad del procedimiento se evidencia en el metabolismo del Ca y del P. El balance de Ca/P se hace positivo y la pérdida de calcio por las deposiciones disminuye grandemente. Este cambio en la excreción tiene lugar sin modificación demostrable en el nivel de P del suero sanguíneo.

En 1937, BRAULKE ideó la administración de una sola vez de una gran dosis de vitamina D, que se designó como Vitaminostoz (golpe vitamínico). La administración parenteral de 500.000 a 1.000.000 U. I. a los niños con raquitismo, incluyendo los prematuros, produce una rápida curación con ausencia completa de signos de toxicidad. Este método ha sido ensayado desde entonces vastamente en la prevención del raquitismo de los prematuros y en el tratamiento en general del raquitismo. Actualmente el procedimiento se hace por vía oral, administrando 600.000 U. I.

Criterio para apreciar la curación.—Lo mejor es la determinación del Ca y del P en el suero sanguíneo y la radiografía. Si el nivel de Ca es normal y el P orgánico se eleva a 5 mg.% o más, puede establecerse que el efecto curativo ha sido alcanzado. En los casos corrientes, tratados con dosis medias de vitamina D, la elevación del P debe ser alcanzada en más o menos 10 días. Si se dan dosis mayores, naturalmente la normalización se obtiene más precozmente, al quinto a sexto día del tratamiento.

Los índices radiológicos de curación (depósitos de Ca en las extremidades de los huesos largos) aparecen alrededor de los 20 días; pero con tratamientos a grandes dosis, esto puede observarse ya al décimo día y aún al quinto y sexto día. La normalización radiológica completa requiere generalmente de varios meses.

Luz ultravioleta.—Los rayos ultravioleta que son activos en la curación del raquitismo, deben tener una longitud de onda que se ha precisado en 313 a 230 milimicrones. Como fuentes pueden aprovecharse la luz solar y los rayos ultravioleta de fuentes artificiales.

En las zonas templadas durante el Verano, la luz solar es suficiente para proteger a los niños contra el raquitismo. Los niños, cada vez que sea posible, deben ser colocados al aire libre, para aprovechar la luz solar, aunque sea indirectamente. En el Invierno, la irradiación es insuficiente para el propósito de la prevención. Es preferible considerar que la irradiación de Invierno está completamente desprovista de rayos antirraquíticos y proceder a su reemplazo por otro procedimiento. La luz solar del Verano, en cambio, es capaz de curar el raquitismo. Grandes zonas del cuerpo pueden exponerse por partes sin peligro. La exposición de solo una pequeña parte del cuerpo por corto espacio de tiempo es suficiente en general para producir un efecto antirraquítico si el sol en ese momento posee una buena cantidad de rayos ultravioleta. En la época del calor, se pueden exponer grandes superficies sin peligro. Es importante recordar que en días nublados, la exposición al aire libre es tan eficaz como el rayo directo del sol. Ninguna irradiación ejerce efecto antirraquítico al ser hecha detrás de vidrios, los que suprimen toda la radiación cuya longitud de onda es inferior a 315 milimicrones. La irradiación ultravioleta aumenta al ser reflejada por algunos factores de superficie, tales como el agua, la arena y la nieve. También influye la altura, porque siendo menor la capa de absorción atmosférica, la incidencia de rayos ultravioleta aumenta, ya que las partículas de polvo y de humo en el aire absorben estos rayos. La ropa absorbe también completamente la radiación del sol.

La técnica de la helioterapia es la siguiente: al principio se exponen las piernas; pero en Primavera y en Otoño se protegen los pies con calcetines. La primera sesión debe ser de 10 minutos y debe ser tomada como una prueba preliminar para evaluar la susceptibilidad individual. En cada mañana siguiente, el tratamiento debe ser prolongado por 5 minutos, hasta que el niño sea expuesto por una hora y media diariamente. En días alternativos, los brazos son tratados en la misma forma, al principio por 10 minutos, aumentando igualmente esta exposición. Tan pronto como el tiempo lo permita, se expone el tronco, cuidando esta vez de cubrir las manos y los pies. La cabeza debe estar siempre protegida con un gorro. Igualmente se cubrirán los ojos. Hay que recordar que los rubios son en general más susceptibles a los rayos ultravioleta que los morenos, pero hay excepciones a la regla. En los casos de sensibilidad especial pueden producirse quemaduras y bulas de la cara. Las quemaduras pueden ser prevenidas por la aplicación de una delgada capa de aceite de vaselina en la cara. No es necesario prolongar la exposición más allá de un hora por día. En

realidad, en la época del calor, períodos más largos están contraindicados. En el Verano es preferible proceder en las primeras horas de la mañana y no entre las 11 y 15 horas, cuando el calor es mayor. El tratamiento no debe producir ni palidez ni aumento de la temperatura rectal.

Los resultados son notables: las epífisís se osifican rápidamente, el p sanguíneo aumenta, etc. etc. (HESS).

Las fuentes artificiales de luz ultravioleta están constituidas por las lámparas de cuarzo con vapores de mercurio y las lámparas de arco. La lámpara de cuarzo da rayos infrarrojos (52%) comparables a los de la radiación solar, un porcentaje de rayos visibles mucho menor (33%) y rayos ultravioleta de longitud de onda de 310 a 250 milimicrones; el 28% de la energía total liberada por estas lámparas es luz ultravioleta. Las lámparas de arco varían en la calidad de su emisión según que contengan diversos metales, estroncio, níquel, cobalto; la radiación es rica en rayos ultravioleta (320 y 230 milimicrones) si hay hierro en la lámpara.

El tratamiento se hace en la forma siguiente: la lámpara se coloca a una distancia de 80 centímetros del cuerpo descubierto y se hace la exposición de las partes anterior y posterior alternativamente. Las sesiones, al principio, son de un minuto y se aumentan en un minuto cada vez, hasta un total de 30 minutos. Las aplicaciones se hacen día por medio o diariamente, durante por lo menos un mes: Al final de este período, las sesiones deben ser reducidas a 2 a 3 minutos día por medio y substituirse por algún otro tratamiento.

Como protección contra las quemaduras deben cubrirse los ojos con anteojos.

El interés de la lámpara de cuarzo en el tratamiento del raquitismo des cansa en aquellos casos en que la absorción intestinal de la vitamina D se hace en mala forma (afecciones biliares, etc.). También puede estimarse como un método de colaboración en el tratamiento del raquitismo con la vitamina D.

Asertos permisibles para la vitamina D (del Cooperative Committee on Vitamines):

- 1.—La vitamina D es específica del tratamiento del raquitismo infantil, de la espasmofilia y de la osteomalacia, enfermedades que son la manifestación de un metabolismo anormal de calcio y fósforo. La vitamina D es útil tanto en la prevención como en el tratamiento de estas enfermedades. Complicaciones tales como la insuficiencia renal y la mala función glandular, pueden impedir la normal respuesta a la terapia con vitamina D. Durante infecciones agudas, especialmente del tractus intestinal, la vitamina D puede resultar ineficaz, a causa de su pobre absorción.
- 2.—La exposición directa de la piel a los rayos ultravioleta y a los de la luz solar o de fuentes artificiales, determina la formación de vitamina D en el organismo (el Council no puede reconocer la afirmación de que la vitamina D tenga todos los efectos benéficos de la exposición a la luz solar).
- 3.—Hay evidencias clínicas que justifican la afirmación de que la vitamina D juega un rol importante en la formación de los dientes y en el mantenimiento de la normal estructura del diente; pero no garantiza la afirmación de que una adecuada ingestión de vitamina D asegure una normal estructura del diente y que cantidades adecuadas de vitamina D prevengan las caries dentarias.
- 4.—En los animales de experimentación se ha demostrado que la corrección de una inadecuada ingestión de vitamina D da como resultado una más económica utilización del calcio y del fósforo y una co-

rrección de los efectos indeseables debidos a una relación inapropiada de calcio y fósforo en la dieta. La importancia de estas observaciones en su aplicación al hombre no se refieren sino a que la vitamina D tiene una favorable influencia en el metabolismo del calcio y del fósforo.

- 5.—Los requerimientos de vitamina D parecen ser mayores durante la infancia. Más allá de la infancia, el exacto requerimiento de vitamina D del hombre bajo cualquier condición especial no es conocido; pero parece que los requerimientos durante el embarazo y la lactancia están aumentados.
- 6.—No hay evidencia clínica que garantice la afirmación de que las dosis masivas de vitamina D sean de algún beneficio en las artritis crónicas, en las enfermedades alérgicas y en la psoriasis.

PREPARADOS: De la F. Ch. III: Aceite de hígado de bacalao, (pág. 601).

Ergosterol irradiado (vitamina D, Calciferol, vitamina antirraquitica): Es un esteroil liposoluble que se encuentra en cantidad notable, junto con la vitamina A, en el residuo insaponificable del aceite de hígado de bacalao y de otros peces y que tiene una acción fijadora del calcio y del fósforo. Se prepara, sometiendo el ergosterol en solución alcoholica o etérea a una irradiación ultravioleta conveniente y a una purificación posterior para eliminar los isómeros inactivos o tóxicos. Polvo blanco, cristalino, alterable al aire, a la luz y al calor. Es insoluble en agua y en alcohol de 70°; soluble en 40 partes de alcohol de 90°, más soluble en el alcohol de 95° y en las sustancias grasas.

Ergosterol irradiado (solución oleosa):

Ergosterol irradiado 20.000 U.I.
Aceite de olivas c. s. p. 1 cc.

Vitamina A y ergosterol irradiado, (pág. 602).

Adergol, (pág. 602).

Radsterin. Sanitas. Calciferol. Solución oleosa con 20.000 U.I. por cc., 700 U.I. por gota.

Radsterin concentrado. Sanitas. Calciferol. Solución oleosa con 120.000 U.I. por cc.

Adetame, (pág. 602).

Vigantol, Merck. Ergosterina irradiada. Solución oleosa con 0.3 mg. por cc., (1 mg.= 40.000 U.I.) y grasas con 0,06 mg.

Drisdol. Winthrop. Ergostatetrano (vitamina D2). Solución en propilenglicol: 0,20 mg. por cc.

Ostelin. Glaxo. Simple: 5.000 U.I. por cc. Potenciado: 120.000 U.I. por cc. Tabletas con 500 y 50.000 U.I.

Viosterol en aceite. Abbott. Mead, Merrill, Parke Davis & Co. Solución oleosa con 10.000 U.I. por cc.

Calciferol. B. W. Tabletas con 0,1 y 0,35 mg.

Radiostol. B. D. H. Solución con 3.000; 100.000 y 200.000 U.I. por cc. Tabletas con 3.000 U.I.

Calcio coloidal con Ostelin. Glaxo. Calcio coloidal con 5.000 U.I. de vitamina D por ampollita.

Dical-D, pastillas. Abbott. Cada pastilla contiene 1 g. de fosfato dicálcico y no menos de 666 U.I. de vitamina D.

VITAMINA E.—FACTOR ANTIESTERILIDAD. ALFA-TOCOFEROL

Hace ya unos 15 años que diversos investigadores comenzaron a sospechar la existencia de un factor vitamínico cuya carencia provocaba trastornos de la nutrición y de la reproducción, sospechas que pronto fueron confirmadas por los trabajos de EVANS, quien lo designó con el nombre de vitamina E.

Es una sustancia liposoluble que se encuentra en algunos aceites vegetales, especialmente en el aceite de germen del trigo, del cual fué aislada por DRUMMOND e identificada como un tocoferol. En la Naturaleza se han encontrado 3 tocoferoles, alfa, beta y gama, de los cuales el más activo es el primero, el alfa-tocopherol, que es el único que se emplea y que se obtiene actualmente en forma sintética.

Se presenta como un aceite amarillo, viscoso, resistente a la temperatura de 250° en seco (la cocción ordinaria no lo destruye); resistente a la luz ordinaria (la luz ultravioleta lo destruye en la exposición prolongada): se descompone rápidamente en presencia de agentes oxidantes, aceites

rancios y tricoloruro de hierro. Hasta el momento ha sido imposible cristalizarlo, pero se ha logrado transformarlo en cuerpos cristalinos (alofanatos), de los cuales puede obtenerse nuevamente el alfa-tocoferol activo.

La potencia del aceite de germen de trigo disminuye rápidamente a la temperatura ordinaria en contacto con el aire, por lo que conviene conservarlo en heladera y no usarlo si tiene más de 8 semanas de preparación.

Se encuentra la vitamina E en la Naturaleza en el germen de trigo, en los cereales de grano entero, en algunos aceites vegetales (melaza, olivas, linaza, palmas), en la hoja fresca de la lechuga, asociada a sustancias antioxidantes que retardan o previenen su autooxidación o enranciamiento. Dichas sustancias son más abundantes en el aceite de germen de trigo y previenen no sólo el enranciamiento de algunas grasas muy lábiles, sino que también contribuyen a conservar la actividad de los tocoferoles. En la práctica se aprovecha esta propiedad del aceite del germen de trigo para impedir el enranciamiento del aceite de hígado de bacalao, de la mantequilla, del tocino, etc., agregándolo a estos alimentos.

AVITAMINOSIS E EXPERIMENTAL.—En el macho se produce una degeneración del epitelio germinal que conduce a una esterilidad irreversible. Se aprecia una liquefacción de la cromatina, primero en el espermatozoide, luego en las espermátides y finalmente en las células menos maduras. La actividad espermatogénica cesa muy pronto de aparecidas las primeras lesiones, hecho que difiere de los efectos observados en la avitaminosis A, en que la espermatogénesis continúa a despecho de una considerable disminución del epitelio germinal.

En la hembra se produce la interrupción del embarazo: los embriones mueren y son absorbidos, pero la fertilidad no se daña, por lo menos de un modo permanente.

Esta diferencia puede ser explicada porque en el macho las lesiones se producen en tejidos propios del animal, mientras que en la hembra afectan sólo al embrión.

Además se observan diversas lesiones neuromusculares: en los pollos se produce una encéfalomalacia; en los patos, en los cuyes y en la rata joven se presenta una distrofia muscular, cuya interpretación es muy difícil; se sabe con seguridad que la vitamina E es capaz de prevenir estas lesiones; pero PAPPENHEIMER logra prevenir la aparición de la distrofia muscular en la rata joven sometida a una dieta carenciada en vitamina E por la sección de los nervios periféricos; del mismo modo, la sección del tendón de Aquiles impide la distrofia del gastrocnemio; ELVEJHEM obtiene la distrofia muscular en perros en carencia de vitamina E solamente si los animales sufren un agotamiento por ejercicio físico, por gestación o por lactancia.

Para explicar las alteraciones neuromusculares que se presentan en la carencia de la vitamina E, se ha sugerido que el contacto de los tejidos con los ácidos grasos autoxidables y los productos que de ellos derivan, ejercería este efecto. Pero, al parecer, en la degeneración muscular al menos, intervienen dos factores: la vitamina E y un factor hidrosoluble perteneciente al complejo B, que para algunos sería la vitamina B4, para otros, la piridoxina.

LA AVITAMINOSIS E EN CLINICA.—Por el momento no se conoce con seguridad la existencia de la avitaminosis E en el hombre. Se recomienda su empleo en el aborto habitual y en la placenta previa, y también, a título de ensayo, en la esterilidad de la mujer, en desórdenes menstruales diversos, en el prurito vaginal, en la toxemia gravídica y en perturbaciones de la lactancia.

Recientemente el Council on Pharmacy and Chemistry de la A. M. A. ha resumido la experiencia que al respecto se tiene en la forma siguiente:

- 1.—No puede aceptarse, por falta de suficiente evidencia clínica, que la vitamina E (aceite de germen de trigo) sea de utilidad en el tratamiento de desórdenes menstruales, hipo o agalactia y prurito vaginal post-menopáusico.
- 2.—Del mismo modo tampoco puede aceptarse por el momento que la vitamina E tenga utilidad en el tratamiento del aborto habitual idiópático, porque con frecuencia el diagnóstico no ha sido suficientemente preciso, porque las dosis empleadas han sido muy variables y porque en muchas de las preparaciones usadas puede dudarse de su actividad.
- 3.—Sin embargo, los resultados publicados son suficientemente alentadores para justificar una mayor experiencia clínica, siempre que en tales experimentos sólo se empleen preparaciones de conocida actividad y siempre que se haga un diagnóstico seguro y un control clínico adecuado.

También ha sido empleada la vitamina E en diversas afecciones neuromusculares. BICKNELL, WECHSLER, SPIES, obtienen con ella resultados satisfactorios en la esclerosis lateral amiotrófica y en distrofias musculares progresivas; pero SHELDEN y otros no observan efecto alguno en numerosos casos de esta especie tratados durante 3 a 6 meses con aceite de germen de trigo y alfa-tocoferol sintético. VILTER relata la remisión espectacular de una neuritis arsenical periférica, tratada con alfa-tocoferol y piridoxina simultáneamente.

UNIDADES DE VITAMINA E.—No existiendo U. I., se emplean por el momento las siguientes:

- 1.—**Unidad de EVANS-BURR:** Corresponde a la cantidad mínima de vitamina E que administrada de una sola vez a una rata en régimen carenciado, impide la absorción del embrión y hace posible el desarrollo normal de la preñez con parto de término de una cría normal.
 - 2.—**Unidad de PACINI-LIN:** Corresponde a la cantidad diaria de vitamina E que es necesario administrar a una rata hembra sometida a una dieta carenciada, para obtener una gestación normal y el nacimiento de una cría sana y viable.
- La unidad EVANS-BURR corresponde aproximadamente a 13 unidades PACINI-LIN, pero ninguna de las dos unidades puede expresarse por el momento en mg. de alfa-tocoferol; se sabe solamente que alrededor de 3 mg. bastan para asegurar un embarazo en la rata.

REQUERIMIENTO DE VITAMINA E.—Es desconocido.

VIAS DE ADMINISTRACION Y DOSIS.—El aceite de germen de trigo se administra por la vía oral y las soluciones aceitosas de alfa-tocoferol pueden darse per os o inyectarse por las vías subcutánea o intramuscular. La posología es empírica y se aconsejan como dosis medias diarias las siguientes: 0,4 cc. (20 gotas) de aceite de germen de trigo o 0,5 a 10 mg. de alfa-tocoferol durante 10 a 15 días.

TOLERANCIA. TOXICIDAD.—Los animales de laboratorio toleran varios gramos de alfa-tocoferol por k. de peso administrados por la vía oral, en una sola dosis o en forma fraccionada, sin presentar síntomas de intolerancia.

SHUTE ha comprobado que la mujer puede recibir dosis diarias de 4 a 6 cucharaditas de aceite de germen de trigo durante varios meses, sin que aparezcan síntomas secundarios.

En 5 casos se ha descrito un rash eutáneo producido por el alfa-tocoferol. Las manifestaciones de irritación del tractus gastro-intestinal son raras.

Este compuesto parece carecer de acción cancerígena.

PREPARADOS COMERCIALES:

Aceite de germen de trigo: Abbott. Aceite en frasco gotario y cápsulas con 4 gotas cada una.

Aceite de germen de trigo. Lilly. Aceite con 2 U. Evans-Burr por cc.

Fertilol. Vitamines Ltd. Cápsulas con 6 gotas de aceite de germen de trigo.

Evidin. Glaxo. Aceite de germen de trigo concentrado. Cápsulas en que cada una equivale a 5 g.

Ereton. Bayer. Vitamina E natural y concentrada con fosfátidos y el complejo vitamínico B del vegetal. Tabletas con 1 U. Evans-Burr.

Vigorquil. Sanitas. Alfa-tocoferol sintético. Ampolletas con 5 mg. y frascos gotarios, en que 20 gotas corresponden a 1 mg.

VITAMINA K. VITAMINA ANTIHEMORRAGICA

Los trabajos de DAM (1929) condujeron incidentalmente al descubrimiento de este factor. Estudiando el metabolismo de los colesteroles, observó el autor que con dietas especiales, los pollos presentaban una tendencia hemorrágica, generalmente mortal, lo que permitía suponer la existencia de un factor antihemorrágico. Comprobó también que la sangre de los pollos no coagulaba in vitro. El factor dietético así evidenciado fué llamado K (Koagulation).

El defecto de coagulación que se producía era debido a una falta de protrombina, trastorno que pronto desaparecía por la administración de una dieta normal o por la adición, a la alimentación, de harinas de pescados. En cambio, no era corregido por el ácido ascórbico.

ALMQUIST y colaboradores (1935) obtuvieron un extracto activo de la alfalfa.

En 1939 se completa el estudio químico de la sustancia: MC KEE pudo aislar la vitamina K1 de la alfalfa, comprobando sus íntimas relaciones con el clorofilo y la vitamina E, y la vitamina K2, químicamente relacionada con los aceites de pescados, de la harina putrefaciente de músculo de pescado; ALMQUIST comprobó que el "phthiocol", producido por el bacilo tuberculoso humano, es la 2-metil-3-hidroxi-1,4-naftaquinona, elemento muy similar a la vitamina K.

Finalmente se logró la síntesis de esta vitamina.

Estructura química.—En la actualidad se preparan varias, todas ellas derivadas de la 2-metil-1,4-naftaquinona, estructura que el Council on Pharmacy and Chemistry de la A. M. A. acordó designar con el nombre de *menadione* (vitamina K1).

La forma hidrosoluble de vitamina K corresponde químicamente al clorhidrato de 4-amino-2-metil-1-naftol.

Otro compuesto de la misma serie es la vitamina K2 que químicamente se identifica como la 2-etil-3-fitol-1,4-naftaquinona.

Propiedades físicas.—Es un factor liposoluble, resistente a la luz al calor, a los ácidos, pero álcali-lábil.

FARMACOLOGIA.—En ausencia de vitamina K, la coagulación de la sangre se altera. El clásico esquema de MORAWITZ explica la coagulación en la forma siguiente: 1.—protrombina, bajo la acción del ion cal-

cio y de la tromboquinasa, se convierte en trombina; 2.—fibrinógeno, en presencia de trombina, forma fibrina.

Tanto la protrombina como el fibrinógeno se producen, si no exclusivamente por lo menos en su mayor parte, en el hígado, y de allí que la insuficiencia hepática grave involucre un defecto de la coagulación. Es cierto que algunos investigadores (DRINKER) suponen que la protrombina puede formarse también en la médula ósea; pero cuantitativamente en comparación con el hígado esta fuente de producción tiene escaso interés.

El rol exacto de la estructura de naftaquinona en este proceso no está completamente esclarecido; pero es indudable que su presencia es necesaria para la formación de protrombina, posiblemente como un constituyente de su misma molécula. Por esto, la medida de la tasa de protrombina en la sangre venosa constituye, en la Clínica, un indicador magnífico de las deficiencias de esta vitamina.

Toxicidad.—Hasta el momento no se han descrito fenómenos tóxicos por la administración de grandes dosis de vitamina K en el hombre. En las ratas ha solido producir, a dosis enormes, una anemia hemolítica.

AVITAMINOSIS K EN CLINICA.—A diferencia de lo que sucede con las restantes vitaminas, para ésta no se conoce, por el momento, un estado de carencia debido a factores puramente dietéticos. La explicación que se ha dado de este hecho es la siguiente: la flora microbiana del intestino sería capaz de sintetizar este cuerpo siempre que disponga de los precursores químicos aportados por la dieta. Sin embargo, es difícil determinar hasta donde esta fuente natural de obtención de la vitamina sea de utilidad, ya que el proceso tiene lugar en un segmento intestinal (ciego y colon) en el cual la función de absorción es muy limitada. En la experimentación, el animal debe hacerse coprófago para utilizar la vitamina sintetizada en el intestino.

Las causas que, al menos en teoría, conducen a una deficiencia de protrombina en el hombre son las siguientes:

- 1.—Inadecuada cantidad de vitamina K o de su precursor en la dieta.
- 2.—Perturbaciones en la absorción intestinal, por:
 - a) Ausencia de bilis en el intestino.
 - b) defectos de la absorción (diarreas, por ejemplo).
- 3.—Lesiones graves de la célula hepática, que impiden la formación de protrombina, aun en presencia de vitamina K.
- 4.—Hipoprotrombinemia del recién nacido.

1. INADECUADA CANTIDAD DE VITAMINA O DE SU PRECURSOR EN LA DIETA.—Se ha dicho que en la práctica no existe una avitaminosis K determinada solamente por escaso aporte dietético.

Las principales fuentes de vitamina K en la Naturaleza son: las hojas verdes de las plantas en crecimiento (alfalfa, espinaca, coliflor), el trigo, la avena, la yema de huevo, el aceite de soya. La actividad en vitamina K de diversos alimentos aumenta por efectos bacterianos: ciertos pescados, por putrefacción, aumentan su tenor en vitamina K.

2. PERTURBACIONES EN LA ABSORCION INTESTINAL. a) Ausencia de bilis en el intestino.—Esta condición se encuentra en la ictericia obstructiva y en la fistula biliar. Como se trata de una vitamina liposoluble, la presencia de sales biliares es indispensable para su absorción.

Como el organismo del adulto forma un depósito que sólo suple por pocos días (aproximadamente dos semanas) las necesidades en vitamina K, el peligro de las hemorragias por hipoprotrombinemia aumenta a medida que se prolonga la obstrucción biliar.

La administración de vitamina K, siempre que no exista una lesión grave de la célula hepática, da un resultado espectacular.

Todo enfermo que va a ser operado por una ictericia obstructiva debe someterse a un tratamiento previo con vitamina K y la intervención debe postergarse hasta que los niveles de protrombina sean superiores al 70%. No es raro observar que inmediatamente después de la intervención, el tiempo de protrombina descienda nuevamente y se haga indispensable, en consecuencia, prolongar el tratamiento vitamínico en el período postoperatorio. Esta indicación es especialmente valedera cuando subsiste una fistula biliar.

b) Defectos de absorción.—Este factor es más teórico que real. Se supone que diarreas profusas y prolongadas, al perturbar la absorción intestinal, pueden provocar una avitaminosis K.

3. LESIONES GRAVES DE LA CELULA HEPATICA, QUE IMPIDEN LA FORMACION DE PROTROMBINA AUN EN PRESENCIA DE VITAMINA K.—En este caso, disponiendo el organismo de vitamina K, por el grave daño hepático no se forma la protrombina y la consecuencia es que el cuadro hemorrágico, con tiempo de protrombina prolongado, subsiste, a despecho de la administración parenteral del factor vitamínico.

ANDRUS, a base de estos hechos, ha ideado un procedimiento para evaluar la función hepática: si un enfermo con hipoprotrombinemia no responde satisfactoriamente a la administración de vitamina K, puede concluirse que existe muy probablemente una afección orgánica del parénquima hepático.

Del mismo modo, el efecto de la administración parenteral de vitamina K puede servir para formular el pronóstico de una ictericia: es posible que una ictericia obstructiva se acompañe de fenómenos hemorrágicos, e incluso de trastornos psíquicos y neurológicos (consecutivos a pequeñas hemorragias encéfalo-medulares) por una avitaminosis K; pero estos mismos síntomas pueden delatar clínicamente una grave lesión hepática e incluso la atrofia amarilla aguda del hígado, porque la célula hepática no está en condiciones de metabolizar la vitamina K hacia protrombina. El diagnóstico diferencial lo da la influencia de la administración de vitamina K sobre el tiempo de protrombina, que tiende a normalizarse mientras la lesión hepática no sea grave.

Mientras el nivel de protrombina se encuentra bajo el nivel crítico, la operación no debe practicarse, si no hay indicación perentoria. Entonces el tratamiento será el de la lesión hepática (ver capítulo correspondiente). El control de las hemorragias se logra habitualmente sólo por transfusiones de sangre fresca (en la sangre conservada, la protrombina se destruye rápida y totalmente), que muchas veces es necesario repetir con frecuencia para mantener el nivel de protrombina por encima del nivel crítico.

4. HIPOPROTROMBINEMIA DEL RECIEN NACIDO.—Se ha demostrado que en el recién nacido se produce un descenso del nivel de protrombina en las horas que siguen al nacimiento y se ha culpado a este fenómeno de las hemorragias del recién nacido (umbilical, gastro-intestinal, cerebral, de las cápsulas suprarrenales, etc.) y de la agravación de las que tienen un origen traumático.

Hasta el momento del parto, el feto recibe protrombina de la madre; pero en las 24 horas que siguen al nacimiento, por tratarse de una sustancia que se consume normalmente, su concentración desciende a niveles críticos (valores de 5% no son excepcionales en esta época). Esto puede ser debido a un defectuoso aprovisionamiento dietético y a la ausencia de bilis en el intestino. Pronto se produce una elevación espontánea de la pro-

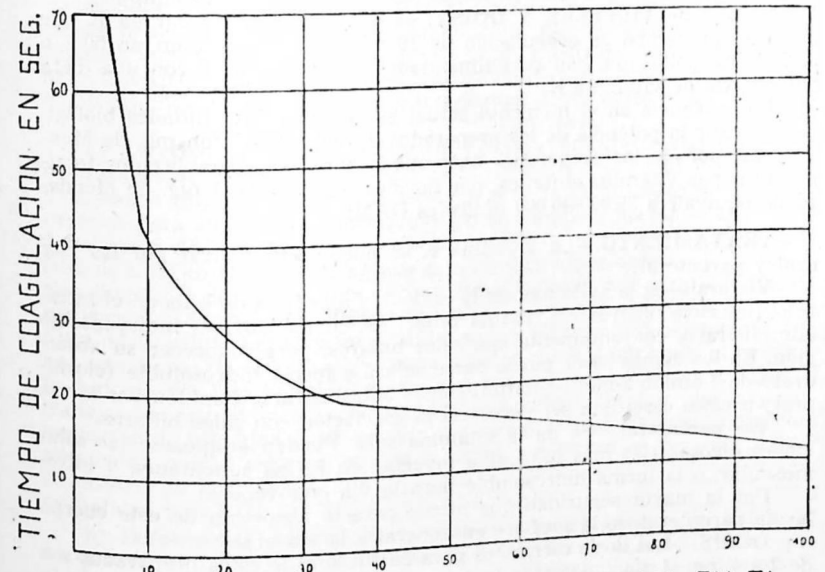
trombina y al cabo de una semana alcanza los valores que son considerados normales en el adulto. La reelevación de los valores de protrombina depende de la alimentación del niño: mientras más precozmente se le da el pecho, más rápidamente desaparece la hipoprotrombinemia. Seguramente este fenómeno está condicionado por la invasión del intestino por la flora saprofítica, hecho que depende también de la alimentación misma que recibe el niño.

DIAGNOSTICO.—Son las circunstancias particulares que acompañan a un cuadro hemorrágico, las que permiten sospechar una hipoprotrombinemia. Estas circunstancias, en la práctica, son las siguientes: ictericia obstructiva prolongada, fistula biliar; insuficiencia hepática grave y hemorragias en el recién nacido.

El diagnóstico se confirma por la prueba del "tiempo de protrombina", cuya técnica es la siguiente:

Reactivos:

- 1.—Solución de oxalato de sodio: disolver 1,34 g. de oxalato de sodio puro y anhidro en 100 cc. de agua destilada.
- 2.—Solución de cloruro de calcio: disolver 1,11 g. de cloruro de calcio químicamente puro y anhidro en 100 cc. de agua destilada.
- 3.—Solución de tromboplastina: mezclar 0,3 g. de cerebro desecado de conejo con 5 cc. de solución isotónica de NaCl, adicionada de 0,1 cc. de la solución de oxalato de sodio; calentar a 45° durante 10 minutos; centrifugar durante 10 minutos a poca velocidad, para obtener una emulsión lechosa, sin partículas visibles en suspensión. Para deshidratar el cerebro de conejo se procede en la siguiente forma: después de reseca cuidadosamente los vasos sanguíneos al levantar la piamadre, se tritura el cerebro en un mortero; se extrae con acetona; se volatiliza la acetona y se disuelve hasta obtener un polvo granular. El producto se seca a 37° y se coloca en un tubo cerrado en un refrigerador. Mantiene su actividad durante una semana.



CONCENTRACION DE PROTROMBINA EN EL PLASMA HUMANO
FIGURA N. 28

Técnica:

- 1.—mezclar 0,4 a 0,5 cc. de sangre obtenida por punción venosa con 0,5 cc. de la solución de oxalato de sodio; centrifugar.
- 2.—mezclar 0,1 cc. de plasma con 0,1 cc. de la solución de tromboplastina.
- 3.—agregar rápidamente 0,1 cc. de la solución de cloruro de calcio.
- 4.—determinar exactamente el tiempo en que se forma el coágulo después de la adición del cloruro de calcio.

El plasma normal coagula en 12 a 13 segundos. Al disminuir la protrombina, el tiempo de coagulación se alarga. Con ayuda del esquema adjunto se puede determinar fácilmente la protrombina de la sangre, conociendo el tiempo de coagulación. Por ejemplo: si la coagulación se produce a los 40 segundos, la cantidad de protrombina es de 9%.

Las cifras que en condiciones normales se obtienen con este método oscilan entre 100 y 80%.

La reducción de la protrombina a 15 a 20% se estima como el nivel crítico, por debajo del cual se producen las hemorragias.

REQUERIMIENTOS DE VITAMINA K.—No ha sido posible determinarlos, porque, como es muy probable, además del aporte dietético, la vitamina K es suministrada por la flora intestinal.

UNIDADES DE VITAMINA K.—Diversas unidades han sido propuestas.

Unidad cuantitativa de vitamina K de DAM (1938): es la cantidad de vitamina K que, dada diariamente por 3 días sucesivos y por g. de peso de pollo en avitaminosis K, normaliza la coagulación de la sangre.

Unidad de ALMQUIST: es la cantidad diaria mínima que bajo condiciones de depleción de vitamina K reduce el tiempo de coagulación de la sangre del pollo a 2 minutos en un período determinado de tiempo.

Unidad de THAYRER Y DOISY: es la cantidad de vitamina K que produce un tiempo de coagulación de 10 minutos o menos, en un 50% o más de los pollos que han sido alimentados durante 14 días con una dieta desprovista de vitamina K.

La tendencia en el momento actual es desechar las unidades biológicas y medir la potencia de los preparados de vitamina K en mg. de Mendañone, porque los preparados extractivos han sido reemplazados totalmente por la vitamina sintética, por razones económicas. 1 mg. de Mendañone equivale a 20.000-40.000 unidades DAM.

TRATAMIENTO.—La vitamina K se puede administrar por las vías oral y parenteral.

Vía oral.—Si la avitaminosis K es debida a la falta de bilis en el intestino (ictericia obstructiva, fistula biliar, recién nacido), es indispensable administrarla conjuntamente con sales biliares, para favorecer su absorción. En los demás casos puede darse sola. La forma hidrosoluble (clorhidrato de 4-amino-2-metil-1-naftol) puede administrarse también por la vía oral en estos casos, sin ser necesaria la asociación con sales biliares.

Vía parenteral.—Se da la vitamina sola. Pueden emplearse las soluciones oleosas (las más usadas) a inyectar en forma subcutánea o intramuscular, o la forma hidrosoluble para la vía endovenosa.

Por la mayor seguridad que ofrece para la absorción de este cuerpo la vía parenteral, se la prefiere en general a la vía oral.

DOSIS.—Las dosis corrientes para cualquiera de estos preparados son de 2 a 4 mg. al día.

Según ANDRUS, una dosis simple de 2 mg. inyectada por la vía intramuscular eleva el nivel de protrombina desde valores críticos a 48 a 50%, efecto que comienza a evidenciarse ya a las 8 horas y que puede mantenerse por una semana.

Si las respuestas al tratamiento no son satisfactorias debe pensarse en la existencia de una alteración de la célula hepática. El aumento de las dosis en estos casos en general no mejora los resultados, como lo revelan numerosas observaciones en que, por cierto sin peligro para el enfermo, grandes cantidades de vitamina K no lograron mejorar el cuadro hemorrágico.

El enfermo que va a ser operado por una ictericia obstructiva recibirá 2-4 mg. de vitamina K al día durante los 2-4 días que preceden a la intervención y se la continúa administrando en los días siguientes de acuerdo con las condiciones del recién operado.

La hipoprotrombinemia de la insuficiencia hepática grave tiene como único tratamiento la transfusión sanguínea.

Para la profilaxis de la hipoprotrombinemia del recién nacido se procede administrando a la madre, 24 horas antes del parto, 2-4 mg. de vitamina K. Por otro lado, toda hemorragia que presente el recién nacido justifica la administración de la vitamina para cohibirla. Se piensa que incluso las hemorragias craneanas por traumatismos obstétricos evolucionan en mejor forma con este tratamiento, ya que la rápida hemostasia limita el proceso, mejorando su pronóstico. Tendría, sobre la transfusión sanguínea, la ventaja de no aumentar el volumen de sangre circulante, ni elevar la presión sanguínea, fenómenos que transitoriamente pueden favorecer la hemorragia. Del mismo modo, cualquiera intervención quirúrgica que tenga que hacerse en el recién nacido (durante los 10 primeros días) debe ser precedida por la administración de vitamina K.

Las dosis que se usan en el recién nacido son de 1-2 mg. por la vía parenteral.

Aunque en rigor la administración de vitamina K sólo está indicada en las hemorragias por hipoprotrombinemia que coexisten con función hepática normal, únicas formas en que deben esperarse buenos resultados, hay otras circunstancias que justifican su empleo, sin tener el derecho de cifrar grandes esperanzas en esta terapéutica. Estos casos son:

a) **Afecciones hepáticas (ictericia hépato-celular, cirrosis) con o sin manifestaciones hemorrágicas.**—En estos enfermos, las cifras de protrombina suelen estar bajas, como consecuencia de la incapacidad de la célula hepática para atender a su formación. En teoría puede aceptarse que cuando la lesión de la célula hepática se acompaña de una ictericia intensa, la falta de bilis en el intestino agrava esta condición por defecto de la absorción intestinal de la vitamina correspondiente; pero, por otro lado, la administración de vitamina K da resultados poco satisfactorios, pues la actividad de la célula hepática para sintetizar la protrombina no mejora con una sobrecarga de vitamina K. Los resultados clínicos son hasta el momento dudosos. No hay objeción alguna que hacer a su empleo; pero algunos trabajos experimentales hechos en perros tienden a probar que la administración de vitamina K en la intoxicación clorofórmica ejerce una acción protectora, que se expresa, en comparación con controles, por una menor intensidad de la ictericia, una hipoprotrombinemia menos intensa y una mortalidad más baja (DONOSO y CANESSA).

b) **Enfermedad celíaca, sprue, trastornos pancreáticos.**—En todos estos cuadros existe una deficiente absorción de grasas y es lógico pensar que el trastorno puede comprometer también el abastecimiento de vitamina K en el organismo. A título de ensayo se ha empleado la vitamina K en estas afecciones; por el momento, nada puede decirse en definitiva.

c) **Hipertensión arterial, nefritis, uremia.**—Suelen acompañarse de hemorragias de la piel y de las mucosas. Últimamente la literatura registra

3 casos que presentaban púrpuras, epistaxis y prolongación del tiempo de protrombina, en los cuales se empleó con éxito la vitamina K: las hemorragias cesaron y los valores de protrombina se normalizaron. Una experiencia tan exigua no permite hacer deducciones de ninguna especie.

d) **Hemofilia, púrpura trombopénico, anemia aplásica, leucemias.**— Aunque el defecto de la coagulación de la hemofilia se parece al de la carencia de vitamina K de las aves, los ensayos experimentales y clínicos, hechos en esta enfermedad y en las demás que encabezan este párrafo, han fracasado totalmente (CHENEY).

PREPARADOS COMERCIALES:

- Katin.** Sanitas. 2-metil-3-fetil-1.4-naftaquinona. Ampolletas con 5 mg. y cápsulas con 1 mg. más 20 cg. de ácidos biliares.
- Mina K.** 18. Tabletas con 1 mg.
- Vitamina K.** Organa. Ampolletas con 2 mg. y granulado con colato de sodio.
- Kavitin.** Bioquímico. Tabletas con 1 mg.
- Klotogen.** Abbott. Cápsulas con 1000 U. Dam.
- Klotogen y Billien.** Abbott. Cápsulas con 1000 U. Dam más 30 cg. de sales biliares.
- Quipo-Trombin.** Lederle. Cápsulas con 1 mg.

RESUMEN

La mayoría de las causas que conducen a las avitaminosis provocan estados de carencias múltiples, que obligan a su corrección por el empleo conjunto de los diversos factores incriminados. En la Clínica es lo más frecuente observar estas asociaciones y así señalamos que la avitaminosis A, por ejemplo, no se presenta sino excepcionalmente al estado puro y cuando esto sucede por lo menos existe también un estado subclínico de otras carencias, que la completa corrección de un cuadro de pelagra requiere evidentemente el empleo adecuado del ácido nicotínico, pero que resulta siempre muy eficaz la adición de los diversos medicamentos que contienen los demás componentes del complejo B, que de acuerdo también con las cualidades físicas de las vitaminas (hidrosoluble, liposoluble) y la labilidad mayor o menor a los factores de oxidación, las perturbaciones que en tal desorden se originan en el tubo gástro-intestinal, agravan las avitaminosis de acuerdo con estas características. Esto es lo que ha llevado a la elaboración de productos de combinación de diversas vitaminas y al problema de los alimentos enriquecidos en vitaminas.

A continuación damos una lista de productos de esta especie. (La tabla del contenido vitamínico de los diversos alimentos se encuentra al final del Tratado).

- Priovit.** Bayer. Complejo de vitaminas hidrosolubles. Grajeas que contienen vitamina B1 0,5 mg.; vitamina B2 0,25 mg.; Cantan 25 mg.; factor PP 5 mg.
- Abdol.** Parke Davis & Co. Cápsulas con vitaminas A, B1, B2 y D.
- Abdol C.** Parke Davis & Co. Igual que el anterior más vitamina C.
- Combex.** Parke Davis & Co. Cápsulas. Complejo vitamínico B (B1, B2, B3, B4, B5, B6 y PP).
- ABD Cápsulas.** Abbott. 6200 U.I. vit. A; 30 U.I. de vit. B1; 10 U. Sherman de vit. B2; 900 U.I. de vit. D.
- Vita-kaps.** Abbott. Con Vitamina A 6200 U.I.; B1 75 U.I.; C 10 mg.; D 900 U.I.; B2 20 U. Sherman.
- Penta-kaps.** Abbott. Vitamina A 6200 U.I.; B1 75 mg.; C 10 mg.; D 900 U.I.; B2 20 U. Sherman.
- Nestrovit.** Hoffmann Laroche. Tabletas con vitamina A 5000 U.I.; B1 165 U.I.; C 400 U.I.; D 500 U.I. Emulsión: por cucharadita, A 5000 U.I.; B1 83,5 U. I.; C 300 U.I.; D 500 U.I.

CAPITULO XV

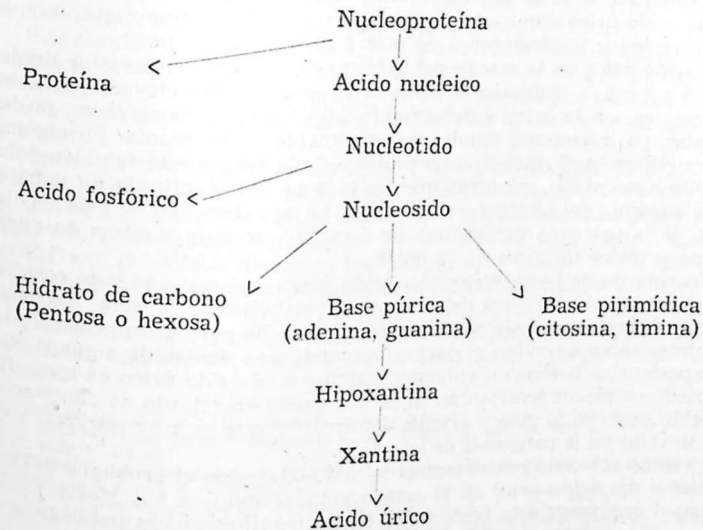
TRATAMIENTO DE ALGUNAS ENFERMEDADES DEL METABOLISMO

GOTA. DIATESIS URICA

La gota es un trastorno del metabolismo de las purinas, en que se produce una acumulación de ácido úrico en la sangre y en los tejidos, y que se caracteriza clínicamente por ataques agudos de inflamación articular y por depósitos de monourato de sodio en los tejidos afectados.

EL TRASTORNO METABOLICO DE LA GOTA.—La cantidad de ácido úrico contenida en la sangre de un individuo normal oscila entre 3 y 5 mg.%; aun cuando se supriman de la dieta todos los precursores del ácido úrico, las modificaciones de la uricemia son escasísimas. Al revés, es posible la ingestión de grandes cantidades de alimentos productores de ácido úrico sin que aumente la uricemia.

Se pensó que el ácido úrico derivaba de las proteínas. Sabemos hoy con seguridad que las bases púricas de las nucleoproteínas son la única fuente del ácido úrico en el hombre. Se acepta que el ácido úrico se genera a partir de las nucleoproteínas o del ácido nucleico (que puede ser simple o complejo, mononucleído o polinucleído respectivamente), que forma parte de los alimentos y en especial de los núcleos de las células animales o vegetales, de la siguiente manera: 1.—La nucleoproteína es desdoblada por la digestión en una proteína y ácido nucleico. 2.—El ácido nucleico se transforma en nucleótidos, cuerpos que están formados por ácido fosfórico, una base púrica (adenina o guanina) o pirimídica (citosina o timina) y



un hidrato de carbono, que puede ser una pentosa (si es de origen vegetal) o una hexosa (de origen animal). 3.—El nucleotido es desdoblado a su vez en ácido fosfórico y un nucleosido, sustancia que está constituida por la combinación de una base púrica o pirimidica con pentosa o hexosa. 4.—El nucleosido, en su metabolismo, da lugar a una base púrica o pirimidica y a un hidrato de carbono (pentosa o hexosa). 5.—La base púrica (adenina o guanina) es convertida sucesivamente en hipoxantina, xantina y ácido úrico. En cambio, la base pirimidica parece sufrir un desdoblamiento más completo.

Las bases púricas y el ácido úrico son compuestos del núcleo púrico: el ácido úrico es la trioxipurina, la adenina es la amino-purina, la guanina es la oxiaminopurina.

Se piensa que los nucleosidos pueden ser ya absorbidos, pues se les ha encontrado en la sangre humana.

En este proceso analítico intervienen numerosos fermentos, nucleasas, nucleotinasas, desaminasas, etc., que se encuentran en todos los tejidos. Pero en algunos animales carnívoros existe otro fermento, la uricasa, que metaboliza el ácido úrico por oxidación, hasta la formación de alantoina. La ausencia de este fermento en el hombre explica el hecho que en éste el ácido úrico sea un producto final del metabolismo.

La transformación de la adenina y de la guanina se hace bajo la influencia de fermentos que producen la desaminación y reducción, para convertirlos en xantina e hipoxantina, las cuales, finalmente, por oxidación se convierten en ácido úrico. Al menos en la sangre del buey se han encontrado grandes cantidades de oxipurinas combinadas con pentosas, por lo que se supone que las purinas de origen vegetal se metabolizan por el proceso indicado.

Cuando una persona es colocada en una dieta sin purinas, las fuentes del ácido úrico excretado por la orina son las propias nucleoproteínas; se trata pues de ácido úrico endógeno.

Cuando el alimento contiene purinas, la excreción de ácido úrico aumenta; es el ácido úrico exógeno. El consumo de alimentos ricos en purinas, como, por ejemplo, mollejas, se acompaña, en la persona sana, de un considerable aumento de la excreción de ácido úrico por la orina. La cantidad de ácido úrico eliminado por una persona sana en una dieta libre de purinas (ácido úrico endógeno) es más o menos constante.

El ácido úrico en la sangre del gotoso está aumentado y oscila alrededor de 5 a 8 mg.%. También el ácido úrico se encuentra elevado en la nefritis crónica, en la artritis deformante, en el saturnismo crónico, en las leucemias, en infecciones agudas, especialmente la neumonía. En algunos de estos enfermos el nitrógeno no proteico de la sangre está también notablemente aumentado, mientras que en la gota no complicada de nefritis, no hay aumento del nitrógeno no proteico. Lo característico es, pues, la elevación de la uricemia por encima de 5 mg.%, asociada a cifras de nitrógeno no proteico menores de 50 mg.%.

Un retardo de la excreción del ácido úrico endógeno ha sido considerado como la característica del trastorno metabólico de la gota. Un análisis de la literatura a este respecto no comprueba esta concepción. Todos los sujetos sanos excretan el ácido úrico endógeno dentro de algunos días. En experiencias hechas en enfermos artríticos, el ácido úrico exógeno fué eliminado en plazos semejantes. Si es que existe un retardo de eliminación del ácido úrico en la gota y artritis deformante, este es muy pequeño y carece de valor en la patogenia de la gota.

Pero no sólo está por el momento mal esclarecido el problema del metabolismo del ácido úrico en el estado gotoso, sino que hay ciertas dudas del papel que juega este ácido úrico en las manifestaciones patológicas de

la gota. El antiguo concepto de los depósitos de ácido úrico como causa del ataque agudo de gota ya no se acepta. Los uratos depositados experimentalmente bajo la piel y el ácido úrico que circula disuelto en la sangre, no ejercen efecto inflamatorio ni tóxico, y más improbable es todavía que este agente, en las concentraciones en que en la Clínica se le encuentra, pueda determinarlas. Es así como diversos autores han investigado experimentalmente la existencia de un mecanismo de hipersensibilidad en la patogenia del ataque de gota. Desprovisto el ácido úrico de acción tóxica directa se le asigna la calidad de un alérgeno, para el cual el enfermo sería hipersensible. Sobre este punto puede consultarse el espléndido trabajo de H. RODRIGUEZ.

En resumen, la gota es una enfermedad de etiología desconocida.

Tratamiento

GOTA AGUDA. REPOSO.—El reposo completo en cama se impone. Las partes afectadas deben ser protegidas con una franela.

CALOR Y FRIO.—Las aplicaciones de calor o de frío, en forma de compresas o de calor seco, a menudo dan buenos resultados.

MEDICAMENTOS. Cólchico.—Es una planta de la que se emplean el bulbo y las semillas. Contiene 2 alcaloides, siendo el más importante la colchicina. La acción farmacológica del cólchico se ejerce sobre el sistema nervioso predominantemente. Esta acción es analgésica, por efecto sobre las terminaciones sensibles, con depresión concomitante de los centros de la médula espinal y del bulbo. Ejerce también una acción sobre las terminaciones del parasimpático y a ello se atribuye la estimulación del peristaltismo intestinal que determina. Este efecto es inhibido por la atropina. Sobre el riñón y a dosis débiles, es capaz de aumentar la cantidad de urea eliminada; pero la concentración de la urea y de los uratos no se modifica. En lo que se refiere a la eliminación de ácido úrico, las opiniones son contradictorias: algunos creen que ejerce su acción benéfica aumentando la eliminación de ácido úrico, otros, que no hay una modificación y aun que su eliminación podría disminuir bajo la acción del cólchico.

Las manifestaciones secundarias de la administración de cólchico y colchicina se caracterizan por vómitos, diarreas a veces sanguinolentas, pulso lento, oliguria y cianosis. La muerte por intoxicación por cólchico es debida a la parálisis vasomotora del esplácnico, con el consiguiente fenómeno de shock.

Se puede emplear la tintura de cólchico, a la dosis de 50 a 100 gotas (1 a 2 cc.) cada 3 a 4 horas, hasta 5 cc. en las 24 horas. Estas dosis en general son mal toleradas. A ello es debido que las preferencias estén por el empleo de la colchicina, dándose de esta sustancia 0,25 a 0,5 mg. cada 2 a 3 horas, aun durante la noche, en los ataques muy graves, hasta que el dolor se alivie o aparezcan molestias gastro-intestinales, tales como náuseas y vómitos.

Cuando el enfermo conoce su dosis de tolerancia, puede, en ataques posteriores, emplear de una sola vez la dosis total y asegurar así los resultados.

- Cólchico (de la F. Ch. III). Semilla madura y desecada del *Colchicum autumnale* L. (Fam. Liliáceas) que debe contener 0,40 % de colchicina (límites: 0,36 a 0,44 %). D.M.S.: 0,15 g.; D.M.D.: 0,5 g.
- Tintura de cólchico (de la F. Ch. III). 100 cc de esta tintura deben contener 0,04 g. de colchicina (límites: 0,036 a 0,044 g.).
- Polvo de semilla de cólchico (tamiz Nº 2) 100 g.
- Alcohol diluido 1000 cc.

Líquido de color amarillo, de sabor amargo, que precipita por adición de su volumen de agua. D.M.S.: 1,5 cc.; D.M.D.: 5 cc.
Colchicina. Houdé. Gránulos de 0,25 y 0,5 mg.

Mientras ejercen sus efectos los medicamentos anteriores y si el dolor es suficientemente intenso, habrá que emplear otras sustancias analgésicas, especialmente derivados del ácido salicílico, como la aspirina o el salicilato de sodio y aun la morfina. Son muchos los que piensan que los salicílicos ejercen sobre el ataque agudo de gota un efecto tan saludable como el colchico y la colchicina, y en la práctica suelen observarse espléndidos resultados con este medicamento. La morfina se utiliza en los casos en que el dolor es muy intenso y no cede a los tratamientos anteriores. Se inyecta la dosis media de morfina, 1 cg. o más si es necesario.

Habrà que atender igualmente el vaciamiento del intestino y de un modo rutinario se emplean purgantes, sobre todo sulfato de magnesio o de sodio.

La dieta en este momento queda estrictamente limitada a los alimentos libres de purinas y fácilmente digeribles: harinas cocidas, porridge, arroz cocido, maicena, puré de papas, manzanas, budines de frutas, leche, té o café sin cafeína; debe darse agua en abundancia.

Hay medicamentos capaces de provocar el ataque de gota y, así como es lógico suponer de origen gotoso la artritis que se produce después de una intervención quirúrgica, hay también que sospechar la etiología gotosa de una artritis cuando el enfermo se encuentra en tratamiento con extractos hepáticos, diuréticos mercuriales, vitamina B1, ácido dehidrocólico. Todos ellos son medicamentos provocadores del ataque agudo de gota.

GOTA CRONICA.—Tratamiento en los intervalos de los ataques.

DIETA.—La dieta para la gota debe tener las características siguientes: pobre o exenta de purinas, rica en hidratos de carbono y pobre en grasas, esto último, especialmente cuando se trata de obesos. La restricción de hidratos de carbono se hará solamente en los casos de diabetes concomitante.

Dietas de esta naturaleza son apropiadas porque reducen al minimum la formación de uratos exógenos y dan margen así a la eliminación del ácido úrico endógeno.

En general la dieta debe estar exenta de purinas, por lo menos por 2 días cada semana y debe ser pobre en purinas en los 5 días restantes de ella. Una dieta normal contiene alrededor de 600 a 1.000 mg. de cuerpos púricos; una dieta pobre no debe contener más de 100 a 150 mg.

Aparte de los hidratos de carbono, las albúminas que se pueden dar son la leche y los huevos, que encierran cantidades tan pequeñas de cuerpos púricos que prácticamente pueden no tomarse en cuenta. Son alimentos muy recomendables para los enfermos de gota. No se considera necesario restringir la ingestión de albúminas, desde que el ácido úrico no es producto intermediario del metabolismo de estas sustancias. Sin embargo, una restricción es conveniente, ya que en general en la gota debe reducirse el consumo de alimentos de origen animal y preferir los vegetales, y porque las sustancias proteicas, aunque exentas de purinas, pueden influir en el proceso de la gota, por aumentar el trabajo de los órganos digestivos, por alterar el equilibrio iónico y coloidal y por acciones inespecíficas, por el momento desconocidas. Se evitarán naturalmente todos los órganos glandulares, que son muy ricos en células y que contienen altas cantidades de purinas (hígado, riñón, sesos, etc.). 100 g. de carne tienen aproximadamente 10 cg. de sustancias púricas; en cambio, en el riñón y en el hígado hay 3 veces más y en el timo casi 10 veces más. A la mayoría

de los gotosos no les perjudica una cantidad moderada de carne. La discusión acerca de la conveniencia de dar carne negra o carne blanca no tiene mucha base y en la actualidad no se hacen diferencias entre carnes de estos tipos. El pescado, que se incluye entre las carnes blancas, no se distingue de las demás variedades. Algunos pescados en conservas contienen sí una cantidad de bases púricas bastante mayor (véase el cuadro).

Las ventajas de la administración de abundantes cantidades de líquidos, en forma de agua corriente o de agua mineral, aguas bicarbonatadas, son evidentes, porque facilitan la diuresis y contribuyen con ello a un arrastre del ácido úrico. A este respecto ha habido exageraciones y los enfermos han sido sometidos a curas de agua recibiendo hasta 10 litros al día. Esto es perjudicial, porque muchos de estos enfermos presentan complicaciones circulatorias.

El alcoholismo, como los excesos de mesa, fueron señalados como los causantes de la gota. Si bien el abuso en este sentido es naturalmente perjudicial, no hay datos seguros de que el alcohol, consumido en pequeñas cantidades, sea dañino y se puede, en consecuencia, autorizar un consumo restringido.

En realidad, ni las purinas ni el alcohol son capaces de provocar por ellas solas la gota, del mismo modo que no es capaz el azúcar, por sí solo de causar la diabetes. Se ha solido prohibir a estos enfermos el café, el té, el chocolate, en la consideración teórica de que contienen purinas; pero estas purinas son metabolizadas y se convierten en escasísima proporción en ácido úrico y en su mayor parte se eliminan sin alteración y en forma de monometilxantina. Además, la práctica hace pensar que no son dañinos.

Los adeptos a la patogenia alérgica de la gota estiman que tiene poca importancia la supresión de cualquier alimento, considerando solamente su tenor en purinas y que lo más importante es el carácter alérgico del alimento, cualquiera que sea su composición. Por ejemplo, los espárragos son alimentos relativamente ricos, pero no de los más ricos, y es sabido que son capaces de producir el ataque de gota en algunos enfermos. La explicación no podría ser otra que la de un factor de hipersensibilidad.

La base de la dieta, en lo restante, está compuesta de hidratos de carbono de origen vegetal, eliminando aquellos alimentos que se señalan en el cuadro que se anota a continuación.

Alimentos con el más alto contenido en purinas: 150 a 1000 mg. por 100 g.: mollejas, anchoas, sardinas en aceite, hígado de ternera y de buey, riñones, sesos, extractos de carnes.

Alimentos que contienen fuerte cantidad de purinas: 75 a 150 mg. por 100 g.: carne de ternera, jamón crudo y cocido, carne de cordero cerdo, lengua de ternera, pollo, pichón, ganso, caldo de carne, anguila, carpa, salmón, ostra, navo, lentejas.

Alimentos que contienen cantidades moderadas de purinas, menos de 75 mg. por 100 g.: espárragos, coliflor, langostas, callampas, espinacas, porotos, garbanzos.

Alimentos que contienen cantidades insignificantes o nulas de purinas: leche, queso, sémola, arroz, tapioca, sagú, avena, pan blanco, plátano, piña, tomates, duraznos, damascos, ciruelas, naranjas, almendras, cebollas, porotos verdes, papas, huevo de gallina, mantequilla, gelatina, harina de trigo, harina de avena, maicena, cocoa, café, chocolate, jugo de frutas, café Postum.

Es costumbre suprimir en estas dietas toda clase de condimentos, sales y alimentos de difícil digestión, que recargan el trabajo del tubo gastrointestinal.

Las dietas más estrictas en este sentido tienen el peligro de provocar una deficiencia vitamínica (vitamina B1), una deficiencia proteica y aun de hierro. En esos casos habrá que suplementar la dieta con medicamentos apropiados.

MEDICAMENTOS. Cincofeno y derivados (Atophan).—Los derivados del ácido fenil-quinoleín-carbónico gozan de fama en el tratamiento de la gota, porque se les atribuye el poder de facilitar la eliminación del ácido

úrico. Aunque las pruebas no son concluyentes y los aumentos de la eliminación se observan sólo por algunos días después de la iniciación del tratamiento lo que podría explicarse por un descenso del umbral del ácido úrico del riñón, es el hecho que por ésta y por otras razones (acción anti-alérgica del cincofeno), estos enfermos se benefician con su empleo. En el tratamiento de la gota crónica dan buenos resultados y deben emplearse, salvo que el enfermo tenga una idiosincrasia por el medicamento o que haya un riesgo especial debido a lesiones de la célula hepática.

En la Mayo Clinic se estandariza su empleo en la forma siguiente: 50 cg. de cincofeno se dan 3 veces al día durante 3 días consecutivos y se descansa el resto de la semana. El medicamento puede ser usado así indefinidamente. De tiempo en tiempo la dosis puede reducirse o suspenderse su administración si los controles de la uricemia lo autorizan y los síntomas clínicos han desaparecido. Si la uricemia se normaliza, se suspenderá el medicamento o se dará solamente 1 o 2 días en la semana en la misma forma y a las mismas dosis que se indicaron.

La F. Ch. III provee: **Cincofeno** (ácido fenil-quinolein-carbónico, ácido fenilcincónico, Atophan, Fenoquina). Cristales o polvo blanco o blanco amarillento, inodoro, de sabor amargo, insoluble en agua, algo soluble en alcohol, más soluble en éter, soluble en soluciones acuosas de hidróxidos y carbonatos alcalinos. D.M.S.: 1 g.; D.M.D.: 4 g.

Entre los preparados comerciales anotamos:

Atophan, Schering. Tabletas de 50 cg.
Tophosan, Sanitas. Tabletas de 40 cg.
Cincofeno, Abbott, Merck, Souibb, Calco, Upjohn. Tabletas de 20 y 30 cg.
Neocincofeno, Novatophan. Es el etiléster del 6-metil-cincofeno. Tiene algunas ventajas, especialmente la de ser menos irritante del estómago.
Neocincofeno, Abbott, Merck, Squibb. Tabletas de 20 y 30 cg.
Atophanil, Schering. Arcanol: son asociaciones de Atophan con ácido salicílico.

Contra los fenómenos tóxicos del cincofeno y derivados hay que tomar algunas precauciones. Lo más importante es forzar en cierto modo la ingestión de líquidos a 2 litros por día aproximadamente, lo cual también redundará en beneficio general del enfermo. Igualmente se combate la toxicidad del cincofeno con la administración de grandes cantidades de hidratos de carbono. Se estima que en los casos corrientes, el riesgo del cincofeno, avaluado en su acción sobre la célula hepática, es muy reducido y en todo caso menor que el riesgo de la enfermedad.

También conviene administrar **alcalinos**, asegurando con ello la alcalinidad de la orina con el objeto de prevenir los cólicos renales y la precipitación de los uratos en forma de arenilla o cálculos en una orina ácida. Se emplean para ello el citrato de sodio (1 a 2 g. al día) y el bicarbonato de sodio a la dosis de 3 a 4 g., 2 a 3 veces al día. Lo mejor es naturalmente cerciorarse de la reacción de la orina con ayuda del papel tornasol.

Disolventes del ácido úrico.—Los llamados disolventes del ácido úrico son capaces de aumentar la solubilidad del ácido úrico en el tubo de ensayo, pero no en el organismo. Los clínicos están de acuerdo en rechazar su empleo, porque dan una falsa sensación de seguridad al paciente, lo que suele dar como resultado el abandono de las medidas dietéticas esenciales. A título de información sólo mencionamos algunas sustancias, como la Piperazina, el Lictol, que pretenden promover una combinación estable con el ácido úrico. Ni éstos, ni las sales de litio, recomendadas con el mismo objeto, tienen eficacia en la práctica. En este sentido, lo único que tiene algún interés es la cura termal, en que se ven mejorías sorprendentes en muchos casos graves, y aunque no se conocen los fundamentos teóricos de estos éxitos, ellos pueden ser atribuidos en gran parte a la medicación alcalina y diurética (véase pág. 90).

OXALURIA. DIATESIS OXALICA

El ácido oxálico se forma como producto en el metabolismo intermedio. La única sustancia precursora que se conoce hasta ahora es el tejido conjuntivo (colágeno). El ácido oxálico es ingerido con los alimentos en forma de sales de Na y K. Estas sales se encuentran en los vegetales (plantas verdes). El ácido oxálico se absorbe por el intestino y su grado de absorción depende de su solubilidad, la que puede disminuir al ser tomado conjuntamente con sales de calcio, porque el oxalato de calcio es insoluble. La eliminación se hace por el riñón y por el hígado. En la bilis ha sido demostrada su presencia.

Nada se sabe con respecto a la formación endógena del ácido oxálico. Los datos de la literatura son discordantes.

Al ser eliminado por la orina puede precipitarse en forma de oxalato de calcio, pero esta precipitación es independiente del pH, a diferencia de lo que sucede con el ácido úrico.

La oxaluria, en realidad, no tiene más **TRATAMIENTO** que la reducción del ácido oxálico exógeno, excluyendo de la alimentación las hortalizas verdes, tomates, choclos, cacao, hígado y la ración de pan. Fuera de esto se aumenta la ingestión de líquidos, con el objeto de evitar una concentración en la orina, que pudiera favorecer la formación de sedimentos.

Los alimentos más ricos en ácido oxálico son: espinaca, ruibarbo, papas, frejoles, porotos verdes, escarola, tomates, apio, col de Bruselas, higos secos, ciruela, fresa, cacao, té, chocolate.

CAPITULO XVI

TRATAMIENTO DE LAS ENFERMEDADES ALERGICAS (1)

GENERALIDADES. CONCEPTO DE ALERGIA

La palabra alergia deriva de los vocablos griegos allos y ergos, que significan reacción alterada. Quiere el concepto moderno de alergia expresar con esta palabra una alteración de la capacidad reaccional del organismo frente a una sustancia extraña, es decir, una manifestación de hipersensibilidad. Pero la noción de hipersensibilidad lleva también involucrada la idea de especificidad.

La sensibilidad específica en el hombre y en los animales inferiores es producida por intermedio de un mecanismo especial que se concibe en la actualidad como la consecuencia de la interacción de un par de sustancias específicamente parientes (por ejemplo, de un antígeno y de un anticuerpo o de anticuerpos y sustancias afines) sobre tejidos susceptibles, que no son directamente irritados por cualquiera de estas sustancias aisladamente.

Como se dijo, estos fenómenos de hipersensibilidad pueden presentarse en el hombre y en los animales; en el último caso el proceso se denomina anafilaxia, que quiere decir sin protección. En el hombre, la hipersensibilidad específica se designa con el nombre de alergia. Por consiguiente, la alergia es la forma clínica de la hipersensibilidad específica, mientras que la anafilaxia es la hipersensibilidad experimental de los animales.

Un individuo puede ser alérgico por herencia o adquirir la hipersensibilidad de un modo natural en el transcurso de la vida. Interviene aquí un nuevo concepto, el de la atopia, palabra que significa enfermedad extraña, y que designa la forma clínica de la hipersensibilidad sujeta a influencias hereditarias. El 60% de los enfermos alérgicos es atópico.

En la sangre de estos individuos se comprueba la presencia de las llamadas reaginas, que son anticuerpos específicos y que pueden ser llevados a la piel de personas no alérgicas (prueba de PRAUSNITZ-KUSTNER). Las reaginas son el exponente de la hipersensibilidad de estos enfermos y las responsables de las manifestaciones clínicas que se presentan en el momento en que se combinan con el atopeno correspondiente.

Las enfermedades alérgicas son muy frecuentes y sus manifestaciones muy variadas, dependiendo éstas del órgano de shock sobre el cual ejercen su efecto irritante las reacciones que se producen entre los alergenos y las reaginas.

Son de etiología alérgica las siguientes enfermedades: asma bronquial, fiebre de heno, coriza espasmódica, conjuntivitis primaveril, dermatitis, urticaria, edema de QUINKE, vómitos cíclicos y periódicos de la infancia, aftas de la lengua y de la boca, púrpura de HENOCH, colitis espasmódica, jaqueca, etc.

De esta enumeración puede deducirse que los trastornos alérgicos se expresan clínicamente en los más variados tejidos y órganos, siendo espe-

(1) El presente capítulo ha sido redactado con la colaboración de nuestro ayudante, Dr. Z. von Bernath.

cialmente frecuentes a nivel de la mucosa de las vías respiratorias, de la conjuntiva, de la piel y de la mucosa del tubo digestivo, en toda su extensión.

Pero la más común y la más importante de las enfermedades alérgicas es el asma bronquial. Al describir su etiología y su tratamiento nos referiremos simultáneamente a las causas y a los procedimientos terapéuticos de todas estas afecciones, que, con sólo pequeñas diferencias, pueden aplicarse al grupo entero.

ASMA BRONQUIAL. ASMA ESENCIAL

El asma bronquial se define como aquella enfermedad alérgica y atópica que se manifiesta por paroxismos disneicos repetidos, que dificultan especialmente la espiración y que se acompañan de angustia, tos y estridor.

Es una enfermedad generalmente hereditaria. La precocidad en la aparición de los primeros síntomas depende de la importancia (intensidad) del factor hereditario; una herencia fuerte, paterna y materna a la vez, provocará la aparición de los primeros síntomas ya en la primera o segunda infancia; una herencia más débil, en la juventud y una herencia más débil todavía dará lugar a la aparición tardía del asma, en la edad adulta (pág. 19).

En la mayoría de los casos, el primer ataque se presenta en la pubertad y es confundido con frecuencia con bronquitis banales y otras afecciones catarrales de las vías respiratorias. La repetición e intensificación de las crisis imponen posteriormente el diagnóstico.

Si el entorpecimiento no es tratado en forma conveniente, los ataques tienden a presentarse cada vez con mayor frecuencia y a hacerse prolongados; los periodos de bienestar se acortan y, por último, las molestias llegan a ser permanentes, decreciendo su intensidad sólo transitoriamente, sin desaparecer del todo. Se instala así el llamado estado asmático, que causa al enfermo sufrimientos indescriptibles y torturas que en algunos casos no encuentran parangón con ningún otro cuadro de la patología humana.

ETIOLOGIA Y PATOGENIA.—En la mayoría de los casos de asma se puede demostrar claramente la existencia de los alergenos causantes, con la ayuda de los procedimientos que más adelante se indicarán. Sin embargo, hay que señalar que hay enfermos que no reaccionan a la prueba cutánea con alguno de los alergenos conocidos y se supone para ellos que la sustancia sensibilizante, a la cual responden con una sensibilización progresiva a través de la vía, sea algún derivado metabólico del propio enfermo. Este tipo se ha designado con el nombre de asma intrínseco y constituye una forma de muy mal pronóstico en lo que se refiere a las posibilidades de éxito terapéutico. Afortunadamente los casos de asma intrínseco representan una minoría dentro del gran grupo de los asmáticos.

En la etiología del asma intervienen tres factores que son: el factor constitucional, el excitante y los factores contribuyentes.

1. FACTOR CONSTITUCIONAL. Es hereditario. En el 60% de los alérgicos se puede evidenciar este factor en la anamnesis.

El substratum es difícil de precisar. Es posible que intervengan modificaciones de las glándulas endocrinas, ya que es de regla comprobar la agravación de los síntomas alérgicos en relación con los periodos menstruales, y alteraciones bioquímicas de la sangre, habiéndose encontrado un aumento de los amino-ácidos y del ácido úrico, modificaciones del colesterol,

alteraciones del equilibrio sodio-potasio, tendencia a la alcalosis, hipopotasemia con disminución de las sales de potasio en los tejidos; hipoglucemia e hipoclorhidria son también de comprobación banal en estos enfermos.

2. **EXCITANTE.**—Se designa con el nombre de **alergeno**. El factor constitucional por sí solo no puede provocar la aparición de las manifestaciones clínicas sin la acción previa, preparante, del alergeno y sin su intervención posterior directa en el desencadenamiento de una reacción de tipo antígeno-anticuerpo.

En el curso de la vida, los contactos sucesivos del organismo atópico (factor constitucional) con cualesquiera de los numerosos alergenicos que se encuentran en el ambiente, generan una progresiva hipersensibilidad específica para cada una de estas sustancias, modificación que se expresa por la aparición en la sangre circulante de las respectivas reagentinas. Si el aporte de alergenicos a un individuo sensibilizado, en el cual las reagentinas han alcanzado una concentración suficientemente alta en la sangre, es masivo, la reacción de tipo antígeno-anticuerpo se produce de un modo también masivo, excediendo los límites de la tolerancia funcional del organismo; los síntomas clínicos estallan así por primera vez.

Los alergenicos se dividen en varios grupos, que analizamos a continuación.

a) **Alergenicos ingestantes o alimentos.** Casi todos los alimentos pueden producir enfermedades alérgicas; pero la experiencia señala la mayor importancia etiológica de algunos, que entre nosotros y de acuerdo con las dermo-reacciones son:

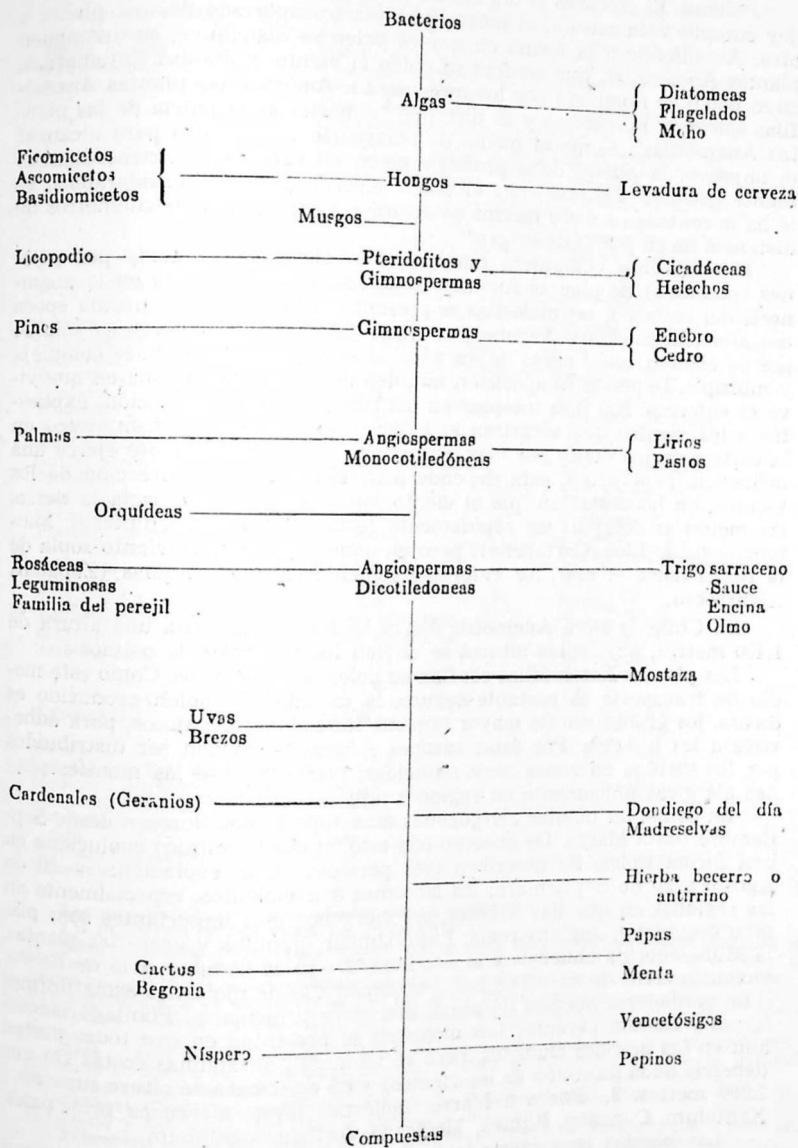
Grupo de Carne: caballo, cerdo, gallina, cordero y vaca; **Grupo de Leche y Derivados,** incluso **Huevo:** queso, leche de vaca y huevo; **Grupo de Mariscos:** jaiba, camarón, choro, erizo, corvina y sardina; **Grupo de Estimulantes, Dulces y otros:** almendra, menta, miel, pimienta, cacao, chocolate, mate, té y café; **Grupo de Frutas:** limón, uva, frutilla, manzana, nuez, durazno, ciruela, pera, naranja, plátano y sandía; **Grupo de Verduras y Condimentos:** pickles, tomates, pepinos, lechuga, apio, acelgas, espinaca, betarraga, ajo, cebolla, aceituna, paltas, alcachofa, ají, zanahoria, achicoria, repollo, rábano; **Grupo de Legumbres y Cereales:** poroto, arveja, centeno, garbanzo, maíz, trigo, haba, papa y arroz.

Es de regla que la sensibilización en el lactante y en el niño se haga por ingestantes; en cambio, en el adulto la sensibilización se hace por inhalantes. El asma de los lactantes es, pues, generalmente producido por alimentos; pero con el tiempo pueden entrar en juego otros alergenicos pertenecientes a diferentes grupos. Lo importante es saber que la **enfermedad comienza por ser una monosensibilización y que se convierte ulteriormente en una polisensibilización,** hecho de gran trascendencia para el diagnóstico y el tratamiento: la **desensibilización es tanto más fácil cuanto más reducido sea el número de alergenicos en juego.**

Los alimentos suelen actuar también como alergenicos de otros tipos, es decir, no como ingestantes, sino como contactantes o inhalantes, provocando, por ejemplo, síntomas clínicos por el olor que desprenden.

Se ha demostrado últimamente que entre los alimentos de origen vegetal que actúan como alergenicos, hay cierto parentesco, del cual depende su poder sensibilizante; si se agrupan según las características estructurales y funcionales de sus tejidos, resulta que los componentes de un mismo grupo botánico tienen un poder alergógeno similar. Por esto, si se demuestra la existencia de una sensibilización para un miembro de un grupo botánico, todos los restantes componentes del grupo deben ser considerados también como causantes y tomarse las medidas terapéuticas correspondientes.

En la tabla que damos a continuación se puede ver que estos grupos señalados por VAUGHAN comprenden alimentos muy distintos, que, según la antigua concepción, no podrían tener parentesco alguno.



Zuzón, género *soladigo*, girasol, asteroides etc.

Según Vaughan, «Practice of Allergy» (1939), pág. 346.

b) **Alergenos inhalantes.** Comprende este grupo los pólenes, los pelos, las escamas, el polvo de casa.

Pólenes. El polen es el órgano de fecundación de las plantas. Para poder cumplir esta misión, el polen debe ser transportado de una planta a otra. Atendiendo a la forma en que el polen se distribuye, se distinguen plantas Anemófilas, que confían su polen al viento, y plantas Entomófilas, cuyo polen es repartido por los insectos. En América, las plantas Anemófilas son muy numerosas y se dice que "América es la patria de las plantas Anemófilas". Como el medio de transporte es inseguro para alcanzar el objetivo, la planta debe producir polen en cantidades extraordinariamente grandes. En ocasiones el polen recorre espacios considerables; se le ha encontrado a 6.000 metros de altura y a centenares de kilómetros de distancia de su punto de origen.

Clínicamente cualquiera manifestación alérgica producida por pólenes (polinosis) de plantas Anemófilas se reconoce fácilmente en la anamnesis del enfermo: las molestias se presentan cada vez en la misma época del año (Primavera o Verano); el ritmo estacional característico sólo se pierde cuando, en el curso de los años, la sensibilización se hace compleja y múltiple. Depende su aparición también del sitio o de la zona en que vive el enfermo: son más intensas en las zonas de gran vegetación, expuestas a los vientos que arrastran el polen, y desaparecen o disminuyen en la costa o en los viajes por mar. Aunque la costa generalmente ejerce una influencia beneficiosa, ésta depende estrictamente de la dirección de los vientos; en las costas en que el viento sopla desde el mar hacia la tierra, las molestias desaparecen rápidamente (estas playas son Quinteros, Maintencillos, Llo-Lleo, Cartagena); pero en aquellas en que el viento sopla de la tierra hacia el mar, los enfermos siguen teniendo síntomas (Zapallar, Algarrobo).

En Chile, la flora Anemófila ejerce su influencia hasta una altura de 1.400 metros; a mayores alturas se alivian los enfermos de polinosis.

Las plantas Entomófilas confían su polen a los insectos. Como este medio de transporte es bastante seguro, la cantidad de polen producido es escasa, los granos son de mayor tamaño, húmedos y pegajosos, para adherirse a los insectos. Por estas razones solamente pueden ser distribuidos por los vientos en zonas muy reducidas, presentándose las manifestaciones alérgicas únicamente en regiones muy circunscritas.

En Chile, las plantas alérgicas más importantes florecen desde Septiembre hasta Marzo. De acuerdo con esto, el cuadro clínico evoluciona en una forma típica. Se describen tres períodos en la evolución: 1.—20 de Agosto a 20 de Septiembre; los síntomas son violentos, especialmente en las regiones en que hay árboles; los alérgenos más importantes son: plátano occidental, Juglans regia, Liquidambar, Papulus y entre las plantas, la Mühlenbeckia chilensis y el Erodium. 2.—15 de Octubre a 15 de Enero: violentas crisis de fiebre de heno, acompañadas de molestias asmátiformes o de verdaderos ataques de asma; alérgenos principales: Plátano lanceolatum y Lolium perenne. Las molestias se presentan en casi todas partes, aun en las grandes ciudades, pero se aminoran en algunas costas (lo que depende de la dirección de los vientos) y en estaciones de altura superior a 1.200 metros. 3.—Enero a Marzo: molestias leves; alérgenos principales: Xanteium, Cynodon, Rumex, Medicago, Anthemis, Silybum.

Las plantas anemófilas de la Zona Central de Chile son con mayor frecuencia las responsables de este tipo de asma. Se da a continuación el calendario de polinización de la Zona Central de Chile. Se trata de experiencias recogidas en nuestro Servicio con la colaboración del Dr. Z. von BERNATH.

CALENDARIO DE POLINIZACION DE LA ZONA CENTRAL DE CHILE

AGOSTO

Poa annua
Plátano lanceolata
Juglans regia
Avena hirsuta
Mühlenbeckia chil.
Acacias.

SEPTIEMBRE

Poa annua.
Juglans regia.
Plátano lanc.
Plátano oriental.
Acer. pseudoplatanas.
Taraxacum officinale.
Jubea spectabilis.
Chamaerops humilis.
Acacias.
Eschscholtzia calif.
Brassica campestris.

OCTUBRE

Poa annua.
Plátano lanceolat.
Taraxacum off.
Anthemis cotula.
Spartium junceum.
Acacias.
Eschscholtzia calif.
Lathyrus.
Bromus.
Hordeum murinum.
Polipogon crinitus.
Agrostis verticellata.
Lithrea cáustica.
Brassica campestris.
Yubea.

NOVIEMBRE

Acacias.
Eschscholtzia.
Lathyrus.
Bromus.
Hordeum.
Polipogon.
Agrostis.
Medicago sativa.
Lolium perenne.
Trifolium.
Poa annua.
Taraxacum off.
Plátano lanc.
Anthemis cot.
Spartium.
Lithrea.
Rumex.
Mellilotus.
Erodium.
Brassica campestris.

DICIEMBRE

Acacia.
Eschscholtzia.
Lathyrus.
Polipogon.
Agrostis.
Medicago.
Trifolium.
Lolium.
Poa.
Taraxacum.
Plátano.
Anthemis.
Spartium.
Rumex.
Mellilotus.
Silybum marianum.
Erodium.
Galega officinalis.
Rubus ulmifolius.

ENERO

Acacia.
Agrostis.
Zea mays.
Trifolium.
Medicago.
Cynodon dactylon.
Foeniculum vulg.
Clonqui.
Lolium perenne.
Poa annua.
Plátano.
Spartium.
Silybum.
Raphanus sylvestris.
Erodium.
Mellilotus.
Galega.
Rubus.
Romasa.
Taraxacum.
Anthemis.

FEBRERO

Acacia.
Zea, Galega, Rubus, Romasa.
Medicago, Silybum, Raphanus.
Cynodon, Poa.
Foeniculum, Xanteium spinosum.
Plátano, Spartium.
Trifolium.

MARZO

Acacia.
Poa.
Plátano.
Cynodon.
Foeniculum.
Cicuta.
Rubus.

Las características de estas plantas son las siguientes:

- 1.—**PLANTAS Y POLENES DE PRIMAVERA:**
Yuyo (Brassica campestris). Planta común, que florece en Setiembre, Octubre y Noviembre. El tallo y las hojas se comen en ensaladas. Su polen no es muy activo. La literatura no registra observaciones sobre el papel asmógeno del yuyo, pero dos de nuestros asmáticos estaban sensibilizados a él por la vía bucal.
Teatina (Avena hirsuta). Florece a fines de Julio. Importancia alérgica secundaria.
Arce (Acer pseudoplatanus). Arbol de polinización abundante, que adquiere importancia en los parques y jardines urbanos. Florece en Setiembre durante un período de tres semanas, durante el cual se produce un brote de molestias óculo-nasales.
Colligui (Colliguaya odorífera). Arbusto de la Zona Central. Florece en los meses de Agosto y Setiembre. Importancia alérgica secundaria.
Primavera (Bellis perenne). Flor ornamental, cultivada en Santiago, que florece en Agosto y Setiembre, produciendo abundante polen. Importancia alérgica secundaria.
Quilo (Mühlenbeckia chilensis). Maleza muy abundante, que produce escaso polen en Agosto y Setiembre. No se han descubierto sensibilizaciones con esta planta, pero su abundancia, el tamaño reducido, el transporte aéreo del polen y el contenido en almidón del protoplasma, hacen pensar que tenga importancia en algunos casos de asma y de fiebre de heno.
Aromo (Acacia dealbata). Muy abundante en todo el país, tiene un tiempo de polinización

nización largo, de Agosto a Abril, por el gran número de variedades. Escasa importancia alergógena.

Plátano oriental (*Platanus orientalis*). Arbol ornamental de las grandes ciudades; en Santiago es el más común, especialmente en ciertos barrios, donde causa una verdadera epidemia de fiebre de heno y de asma en Primavera. Poliniza en Octubre. Importancia alergógena de primer orden. Junto con el arce, causa la mayor parte de los casos de fiebre de heno producidos desde mediados de Setiembre hasta mediados de Octubre. Es interesante observar que en los Estados Unidos no tiene importancia alergógena alguna; en Argentina, su peligro es bien conocido y las autoridades estudian la posibilidad de reemplazar dichos árboles en los paseos públicos.

Diente de león (*Taraxacum officinale*). Planta muy común en la Zona Central, que florece de Septiembre a Enero. Importancia alergógena de primer orden, no obstante la escasa producción de polen, debida, al parecer, a su composición química. En los Estados Unidos y en España no se han descrito sensibilizaciones a esta planta.

Dedal de oro (*Eschscholtzia californica*). Poliniza desde Setiembre hasta Diciembre produciendo abundante cantidad de polen. Importancia alergógena secundaria.

Palmera (*Yubaca chilensis*). Arbol muy abundante en la Zona Central, que constituye un adorno común en las ciudades. Poliniza con abundancia extraordinaria en Octubre y Noviembre. Importancia alergógena de primer orden.

Palmita (*Chamaerops humilis*). Semeja grandemente al polen de la palmera y tiene igual importancia alergógena. COCA no la menciona entre los posibles sensibilizantes de Estados Unidos, en tanto que las experiencias de SANCHEZ (España) le atribuyen gran importancia.

Nogal (*Yuglans regia*). Planta muy común, que poliniza en Septiembre y Octubre en gran cantidad. Es uno de los causantes primordiales de enfermedades alérgicas en Primavera, debido a que su polen tiene un excitante muy activo; igual importancia tiene en California; los autores argentinos y españoles no le atribuyen gran papel. Es este otro ejemplo de plantas que, siendo igualmente comunes en diversos países, muestran actividad alergógena muy distinta. La explicación está en que el polen tiene diferente cantidad de sustancias excitantes en los distintos climas.

Pasto píojo (*Poa annua*). Planta forrajera abundante en todo el país, que poliniza prácticamente durante todo el año en extraordinaria cantidad. Esta planta cumple todos los postulados de un gran alérgico; sin embargo, hemos encontrado muy pocos casos de sensibilización al pasto píojo y siempre en papel secundario. En los Estados Unidos es una de las causas más importantes de la fiebre de heno (*Low spear grass*); parece que el ejemplar chileno carece del excitante específico, lo cual explicaría su desmedrado rol alergógeno. Por todas estas razones en los casos de asma o fiebre de heno permanentes, hay que pensar en la intervención de esta planta.

Retamo (*Spartium junceum*). Arbusto ornamental muy común, de fragantes flores amarillas; poliniza de Octubre a Febrero. La literatura extranjera no registra casos de sensibilización por el retamo; en Chile tiene una importancia alergógena indudable.

Clarín (*Lathyrus*). Flor cultivada y muy común en el país. Florece de Octubre a Diciembre produciendo abundante polen. Importancia alergógena facultativa, ya que su polen tiene las características de las plantas entomófilas.

2.—PLANTAS Y POLENES DE VERANO.

Manzanillón (*Anthemis cotula*). Planta cultivada y muy común en los parques y jardines de Santiago; florece abundantemente de Octubre a Enero. En varios casos de fiebre de heno hemos encontrado sensibilización a esta planta.

Siete venas (*Plantago lanceolatum*). Extensamente difundida en las praderas, invasión de los caminos, parques y jardines. Se encuentra hasta 1.500 metros de altura. Poliniza prolongadamente de Septiembre a Marzo en regular cantidad. Importancia alergógena de primer orden: en el 70% de los casos de asma y fiebre de heno de Verano aparece el papel etiológico de esta planta. De 1.040 especies anemófilas de Estados Unidos se eligieron las ocho plantas más importantes como productoras de enfermedades alérgicas y entre ellas figura la siete venas (*English plantain*); en España y Alemania no tiene importancia.

Valleca (*Lolium perenne*). Planta forrajera muy apreciada; es la Gramínea más abundante de la Zona Central y se encuentra también en la mayor parte de los jardines y parques. Poliniza abundantemente de Noviembre a Enero, produciendo un polen muy activo. Las observaciones clínicas demuestran que posee una gran actividad alergógena y constituye una de las plantas más peligrosas. Juega un rol preferente en la etiología de la fiebre de heno de Verano. En los Estados Unidos tiene una importancia de primer plano, pero en Argentina y España es casi nula. Hay en la Zona Central dos especies más de *Lolium* (*L. italicum* y *L. tenellum*), de menor valor.

Bromo (*Bromus trinii*). Excelente forrajera, abunda en toda la Zona Central y poliniza escasamente en los primeros días de Noviembre. Importancia alergógena de segundo orden en Chile, Argentina y Estados Unidos, pero de primer plano en España.

Cebadilla silvestre (*Hordeum murinum*). Planta forrajera. Florece en Noviembre. Como se-*autofecunda*, tiene escaso polen. Importancia alergógena de segundo orden.

Cola de zorro (*Polygonum crinitum*). Crece a la orilla del agua y poliniza escasamente en Noviembre y Diciembre. Importancia alergógena secundaria.

Agrostide (*Agrostide verticellata*). Planta forrajera, no muy abundante. Poliniza de Noviembre a Enero. Importancia alergógena secundaria, al igual que en Argentina y, al contrario de España y de Estados Unidos, donde es un sensibilizante muy frecuente.

Maíz (*Zea mays*). Extensamente cultivado en el país. Florece en Enero y Febrero abundantemente. El polen es poco transportable por el viento, de modo que su papel sensibilizante es secundario, circunscribiéndose a las personas que viven cerca de un campo de maíz; en tal caso se comporta como estimulante fuerte.

Trébol (*Trifolium leguminosa*). Forrajera muy común en el país, poliniza escasamente de Diciembre a Febrero. Importancia alergógena secundaria.

Alfalfa (*Medicago sativa*). Planta forrajera abundantísima en todo el país. Poliniza de Diciembre a Febrero. Produce solamente una escasa cantidad de polen; sin embargo, hemos encontrado varios casos sensibilizados con alfalfa.

Rasto ovillo (*Cynodon dactylon*). Planta forrajera no muy abundante en la Zona Central. Poliniza en Febrero y Marzo. Importancia alergógena de segundo orden, según nuestra experiencia. En los Estados Unidos, España y Argentina se ha descrito como muy activa.

Hinojo (*oeniculum vulgare*). Planta europea, muy común en las ciudades y sus alrededores. Poliniza escasamente de Enero a Marzo. Los autores extranjeros no describen sensibilizaciones con el hinojo; sin embargo, en algunos casos de asma bronquial de tipo "Verano tardío" hemos encontrado sensibilización con hinojo.

Clonqui (*Xanthium spinosum*). Planta europea, muy común en Chile. Poliniza abundantemente en Enero y Febrero. Importancia alergógena de primer orden.

Cardo (*Silybum marianum*). Maleza abundante en la Zona Norte y Central de Chile. Poliniza escasamente de Diciembre a Febrero. Importancia alergógena de primer orden en la fiebre de heno de Verano.

Kabano (*Raphanus silvestris*). Planta de Europa, naturalizada en el país. Florece en Enero y Febrero. Gran importancia alergógena.

Alfilerillo (*Erodium cicutarium*). Planta forrajera muy común. Florece de Noviembre a Febrero. Polen muy activo. Importancia alergógena de primer orden.

Trebillo (*Melilotus inoide*). Pasto muy abundante en la Zona Central y Sur de Chile. Da flores amarillas de Noviembre a Enero. Importancia alergógena secundaria.

Romaza (*Rumex crispus*). Crece de preferencia en terrenos pantanosos, a orillas de los canales. Produce escaso polen no muy activo, de importancia alergógena secundaria.

Galega (*Galega officinalis*). Traída de Europa como forrajera, se ha propagado en forma de maleza en la Zona Central. Florece de Diciembre a Febrero. Importancia alergógena bastante pronunciada.

Zarzamora (*Robus ulmifolius*). Maleza muy abundante. Florece de Diciembre a Febrero. Importancia alergógena primordial.

Litre (*Lithrea caucasia*). Arbol característico, muy conocido en todo el país, incluso entre el vulgo, por su actividad alergógena. Perennemente verde, muy frondoso, crece desde Coquimbo a Cautín. La enfermedad producida por este árbol se caracteriza por: a) síndrome dermatológico consistente en dermatitis aguda, pocas horas después del contacto con la planta o de permanencia en su cercanía, acompañada de prurito y formación de vesículas que contienen un líquido seroso cristalino; con frecuencia hay edema facial de QUINKE; b) síndrome neuro-vegetativo consistente en hipertensión parasimpática con bradicardia, hipotensión arterial, exaltación del reflejo óculo-cardíaco; c) sintomatología hematológica consistente en leucopenia y eosinofilia de 8 a 30%. A menudo hay alza febril hasta de 39°, que dura 1 a 2 días. Estos síntomas son causados por una resina alérgica que penetra por la vía transcutánea y respiratoria y que produce molestias exclusivamente en las personas alérgicas, sensibilizadas al litre; estos individuos dan una cuti-reacción positiva con el extracto acetónico de las hojas del árbol. La prueba de PRAUSNITZ-KUSTNER permite demostrar la presencia de reacciones específicas en la sangre. La desensibilización activa ha sido practicada con éxito en tres casos de dermatitis por litre; estas personas pueden ahora tomar las hojas de litre sin molestias.

Pelos y escamas de origen animal. Pueden actuar como inhalantes, produciendo asma y rinitis alérgica, pero también como contactantes, causando dermatitis. El aire suele contenerlos en grandes cantidades. Los más comunes son la lana, los pelos de animales domésticos (perro, gato, conejo, caballo), el cáñamo, el yute, el crin vegetal; hay que tomar en cuenta, que los cojines, tapices (incluso de automóviles), almohadas, cojines, que los cojines, tapices (incluso de automóviles), de modo que deben tenerse presentes cuando se descubre una sensibilización a este tipo de alérgenos.

El pelo de conejo se usa extensamente en la confección de sombreros y en la falsificación de pieles.

De gran importancia es el papel alergógeno de las plumas que se usan para rellenar plumones y almohadas. Entre los niños se observan sensibilizaciones a las plumas con gran frecuencia.

El pelo de caballo es responsable de sensibilizaciones particularmente severas y estos individuos quedan sensibilizados también al suero de caballo, hecho que debe tenerse presente al indicar una sueroterapia.

En Chile, los alérgenos más importantes de este grupo son el pelo de conejo, el crin, el cuero del caballo, el cáñamo, el yute y el crin vegetal.

Las pruebas cutáneas son muy fieles para descubrir este tipo de sensibilización y los resultados de la desensibilización específica de estos casos son excelentes.

Polvo de casa. El polvo de las habitaciones es también un alérgeno de importancia. El 80% de los asmáticos está sensibilizado a él. En realidad, el polvo común del camino es inactivo; para convertirse en alérgeno necesita el contacto previo con el cuerpo humano (polvo de casa). Para preparar el alérgeno se recoge el polvo de los muebles, del suelo, de los divanes, de las sillas, de los tapices, etc.

Si algún polvo que no sea de habitaciones, presenta actividad alérgica, ella es debida a su contenido ocasional en pólenes.

c) **Alérgenos microbianos.** Gérmenes patógenos y no patógenos de las más diversas especies pueden actuar como alérgenos. En general su poder patógeno actual es inversamente proporcional a su actividad alérgica. La investigación de estos factores, su interpretación en un determinado cuadro alérgico y el diagnóstico de localización del foco microbiano, ofrecen, en general, serias dificultades. Las pruebas cutáneas deberían constituir la mejor ayuda en este sentido; sin embargo, sus resultados deben ser cuidadosamente analizados.

Con mucha frecuencia hemos encontrado sensibilizaciones al bacilo coli, al cocobacilo de Pfeiffer, al estafilococo, al enterococo, al neumococo, al estreptococo viridans, al estreptococo hemolítico, al gonococo y aun, en varios casos, al bacilo piocianico.

d) **Hongos y levaduras.** Tienen un papel muy importante en la etiología del asma. Las esporas de hongos se encuentran en grandes cantidades en el aire, especialmente en los días de lluvia. Por esta razón los enfermos sensibilizados a hongos tienen molestias particularmente intensas los días húmedos y lluviosos.

Hemos identificado en casos de asma sensibilizaciones a los siguientes hongos: *Aspergillus fumigatus*, *A. flavus*, *Penicillium mucor*, *Molinia*, *Saccharomices*, *Oidium*, *Hormodendrum*, *Fusarium*, *Cephalosporie alternaria*.

Pueden actuar también como ingestantes y se les atribuyen las molestias producidas por la cerveza y por el pan en los enfermos que no están sensibilizados a la cebada ni al trigo.

La desensibilización específica da resultados muy satisfactorios.

e) **Parásitos.** Hemos podido comprobar la presencia de *Tenia solium*, de *Ascaris* y de *Oxyurus* y la sensibilización correspondiente en algunos asmáticos. Estos enfermos curaron con la simple expulsión del parásito.

f) **Picaduras de insectos.** Las picaduras de abejas, pulgas, avispas, chinches, moscas, mosquitos, etc., pueden producir urticaria y asma. La sensibilización puede producirse a la secreción que inoculan, a segmentos del insecto y a los pólenes que transportan.

g) **Drogas.** Desde hace mucho tiempo es conocido el efecto alérgico de algunas drogas, entre las cuales anotamos como las más importantes la arsfenamina, la sulfanilamida, la aminopirina, la atropina, el licopodio, el tragacanto, el ácido salicílico, el ácido acetil-salicílico, la quinina, la fenoltaleína, la linaza. Excepcionalmente algunas hormonas pueden dar lugar a sensibilizaciones; ha sido señalada a este respecto la insulina.

La alergia a las drogas es adquirida. El diagnóstico se hace fácilmente con los datos anamnésicos y se confirma con el patch-test. El tratamiento consiste en la supresión del medicamento.

h) **Suero.** Véase enfermedad sérica.

i) **Cosméticos.** La mayor importancia la tiene la raíz de lirio, que se usa frecuentemente en la preparación de polvos, lápices, perfumes, aguas de Colonia, jabones y pastas dentífricas. Por consiguiente, en los casos en que la cuti-reacción a raíz de lirio es positiva, hay que llamar la atención del enfermo a todas estas posibilidades y recomendarle usar jabón de alquitrán, suprimir los cosméticos o usar cosméticos hechos especialmente para alérgicos (llamados cosméticos antialérgicos).

Al mismo grupo pertenecen algunos colorantes.

j) **Agentes físicos.** El término de alergia física fué introducido por DUKE para designar los estados alérgicos que pueden atribuirse a los siguientes factores: calor, frío, luz, irritación mecánica. En la etiología del asma tiene el frío una gran importancia como factor contribuyente y puede revelar una alergia latente, especialmente de tipo microbiano.

Los resultados del tratamiento de la alergia física son discutibles. Se recomienda ante todo la desensibilización a los agentes microbianos. Contra la alergia al frío se ha empleado un procedimiento físico, que consiste en introducir una mano en agua fría y si esto no desencadena molestias se extiende gradualmente la aplicación fría a todo el cuerpo. Contra las sensibilizaciones al calor se han usado las aplicaciones de luz Sollux. Últimamente se ha recomendado contra la alergia física el empleo de la histaminasa.

3. **FACTORES CONTRIBUYENTES.**—En la etiología del asma, como ya se ha dicho, figuran los factores constitución y contacto con los alérgenos. Muchas veces, sin embargo, no basta este contacto para desencadenar la sintomatología. Con frecuencia puede comprobarse que un individuo sensibilizado a la leche, al tomarla no tiene molestias; en cambio, otra persona que está en las mismas condiciones, presenta manifestaciones violentas. La explicación de esta disparidad de consecuencias reside en la presencia o ausencia de factores contribuyentes, entre los que anotamos el agotamiento físico y nervioso, enfermedades intercurrentes, perturbaciones del equilibrio neuro-vegetativo, y para otros casos, el efecto irritante de polvos (como el caliche), olores (de productos químicos: humo, trementina, bencina, pinturas, formol, hidrógeno sulfurado), cambios en la temperatura del ambiente, de la dirección de los vientos, de la presión atmosférica, del grado higrométrico, y, finalmente, la menstruación, que en muchas mujeres actúa también como un factor contribuyente; en cambio, el embarazo tiene de ordinario un efecto opuesto.

DIAGNOSTICO.—Las bases para el diagnóstico preciso de los agentes causales son tres: anamnesis, pruebas cutáneas y modificaciones temporales del ambiente.

1. **ANAMNESIS.**—Debe esclarecer todos los datos sobre las manifestaciones bronquiales (frecuencia, periodicidad, caracteres del esputo, etc.), los síntomas nasales (duración, grado de la congestión, aparición de estornudos —estacional o perenne— historia de sinusitis), los caracteres de las dermatitis (comienzo, distribución y factores provocadores), los síntomas gastro-intestinales (aparición de aftas bucales y linguales, molestias de la fatiga, los estados tipo de la colitis mucosa), las cefaleas, las jaquecas, la dieta (afinidad o retóxicos, las molestias nerviosas y psiconeuróticas, la dieta (afinidad o rechazo de algunos alimentos, deficiencias nutritivas), el uso de drogas, cos-

méticos y elementos de toilette; las condiciones del medio ambiente; la calidad de los materiales empleados en la confección de la ropa de cama, de tapices, trajes; la presencia de animales, plantas y flores; los medios de vida y de trabajo del enfermo, lugar de residencia, hábitos (alcohol y tabaco), etc., y su posible influencia sobre las manifestaciones alérgicas; efectos de la menstruación sobre las mismas enfermedades.

La historia familiar proporcionará informaciones sobre la existencia de enfermedades alérgicas en los antecesores, colaterales y descendientes.

2. PRUEBAS CUTANEAS.—Todo paciente que presente una afección alérgica debe ser sometido a las pruebas cutáneas con todos los alérgenos, comenzando con aquellos que, de acuerdo con la anamnesis, aparecen como sospechosos.

Conviene hacer en primer lugar las pruebas de grupo usando los alérgenos de la Caja Universal de diagnóstico que proporciona el Instituto Bacteriológico de Chile: 1) Carnes. 2) Frutas. 3) Verduras. 4 y 5) Leche y sus derivados (*). 6 y 7) Mariscos (*). 8) Pelos I. 9) Pelos II y plumas. 10) Contactantes I. 11) Contactantes II. 12) Pólenes de Primavera I. 13) Pólenes de Primavera II. 14 y 15) Pólenes de Verano I. (*). 16 y 17) Pólenes de Verano II (*). 18) Legumbres y cereales. 19) Estimulantes, condimentos y dulces. 20) Microbios. 21) Climalérgenos de Santiago. 22) Estimalérgenos de Valparaíso. 23) Productos químicos y cosméticos (Nota: los alérgenos señalados con (*) llevan también capilares para la prueba dérmica que en todos estos casos debe ser hecha previamente a la prueba intradérmica).

Obtenida una reacción positiva con un grupo, se buscará entre sus componentes el alérgeno causante. Por ejemplo, si se comprueba una reacción positiva al grupo de verduras, se hará la prueba individual de cada uno de sus componentes, hasta identificar el factor etiológico. (En caso de alérgenos de grupo, las reacciones débiles se deben estimar como positivas).

Para el diagnóstico individual del alérgeno, el Instituto Bacteriológico de Chile proporciona los siguientes: (*) Caja N° 1: Carnes huevo, leche y derivados: carne de cerdo, gallina, cordero, vaca, leche de vaca, queso, huevo control. Caja N° 2: Frutas: manzana, naranja, nuez, limón, pera, plátano, uva, frutilla, ciruela, durazno, sandía, control. Caja N° 3: Verduras y condimentos: ajo, ají, acelga, aceituna, apio, alcachofa, betarraga, cebolla, chicoria, lechuga, espinaca, pepino, repollo, tomate, rábano, paltas, control. Caja N° 4: Legumbres y cereales: arroz, garbanzo, centeno, habas, maíz, porotos, trigo, papa, arveja, control. Caja N° 5: Estimulantes, dulces y otros: almendras, café, chocolate, cacao, mate, menta, miel, pimienta, té, control. Caja N° 6: Pelos A: pelo de caballo, cerdo, conejo, oveja, perro, gato. Caja N° 7: Pelos B y plumas: pelo humano, pelo de vaca, nutria, pluma de ave, ganso, pato. Caja N° 8: Microbios: bacilos coli. PFEIFFER, gonococo, micrococo catarral, neumococo, estafilococo, estreptococo hemolítico, estreptococo viridans, hongos de plantas, control. Caja N° 9: Pólenes de Primavera I: polen de aroma y espino (acacias), dedal de oro (Feschholtzia Cali), yuyo (Brassica campestris), nogal (Juglans regia), plátano oriental (Platanus orientalis), control. Caja N° 10: Pólenes de Primavera II: polen de pasto pajoillo (Poa annua), palmera (Phoenix dactylifera), palmito (Chamaerops humilis), retamo (Spartium junceum), clarín (Lathyrus), control. Caja N° 11: Pólenes de Verano I: polen de diente de león (Taraxacum off.), manzanillo (Anthemis cotula), siete venas (Plantago lanceolatus), vallica (Lolium perenne), bromo (bromus), control. Caja N° 12: Pólenes de Verano II: polen de maíz (Zea mays), rumex, litre (Lithrea cáustica), cola de zorro (Polypogon crinitus), alfalfa (Medicago sativa), pasto ovillo (Cynodon dactylon), control. Caja N° 13: Mariscos: camarón, erizo, jaiva, choro, corvina, sardina, control. Caja N° 14: Climalérgenos: polvo de habitaciones (mezcla de diez barrios de Santiago), hongos de la habitación, extracto de colchones, raíz de lirio, filtrado del aire ambiente, flit, humo de tabaco, control. Caja N° 14 A: Climalérgenos: mezcla de polvo de habitación de varios barrios, hongos de la habitación, extracto de colchones, raíz de lirio, filtrado del aire ambiente, flit, humo de tabaco, control. Caja N° 15: Productos químicos y cosméticos: polvo de cara, barniz, pasta de dientes, jabón, humo de pólvora, anilina, humo de bencina, control. Caja N° 16: Contactantes: algodón, lana, seda, cáñamo, yute, crin vegetal, control. 24: Carne de cerdo. 25: Carne de gallina. 26: Leche. 27 y 28: Huevo. 29: Polvo de casa. 30 y 31: Vallica. 32 y 33: Siete venas. 34: Uva. 35: Raíz de lirio. 36: Control.

Como regla general de técnica, podemos decir que en la mayoría de los casos es necesario hacer 36 a 40 pruebas para establecer el diagnóstico,

(*) Para el diagnóstico y el tratamiento pueden usarse alérgenos de cualquier procedencia, a condición de tomar debidamente en cuenta su concentración expresada en U. N. y hacer las diluciones necesarias en líquido de UNGER.

pero que en general no deben hacerse simultáneamente más de 6 pruebas y sólo en el caso que éstas presenten una reacción muy débil pueden hacerse otras 5 pruebas al cabo de 15 minutos, para continuar al día siguiente. En niños menores de 6 años, se harán sólo 5 reacciones en una sesión.

Las pruebas cutáneas son epidérmicas, dérmicas e intradérmicas.

a) Prueba epidérmica (patch-test).—Es la prueba preferida para alérgenos contactantes y drogas, pero no puede ser empleada para sustancias cáusticas.

Técnica: previa una limpieza rigurosa de la piel de la cara anterior del antebrazo con alcohol o éter, se deposita sobre ella el alérgeno (trozo de género, jabón, etc.) junto a una gota de agua; se cubre con un papel impermeable; la reacción se lee a las 24 horas, considerándose positiva si aparece un eritema franco y bien localizado. (Los alérgenos preparados por el Instituto Bacteriológico de Chile no sirven para esta prueba).

b) Prueba dérmica o cuti-reacción (escarificación).—Técnica: limpiada la piel como en el caso anterior, se hacen tantas escarificaciones como alérgenos se van a probar, más una destinada al control. Las escarificaciones serán muy superficiales y de 1 centímetro de largo, dejando entre ellas un espacio mínimo de 5 cm. A continuación se coloca una gota de alérgeno en cada una de las escarificaciones, procediendo a frotar suavemente con la aguja durante algunos segundos, cuidando que no sangre.

La lectura de los resultados se hará a los 30 minutos. La reacción positiva se caracteriza por una infiltración mucho mayor que la del control, con una zona de hiperemia en su periferia. Cuando la reacción tiene un diámetro superior a 0,5 cm. y se observa una pápula infiltrada rodeada de una aréola roja, se habla de reacción intensa. En caso que el diámetro sea inferior a 0,5 cm. y la zona periférica escasamente hiperemiada, se califica como reacción positiva débil. Si el resultado aparece dudoso, debe hacerse la intradermo-reacción, la cual es siempre más intensa en sus respuestas. Pero debemos insistir en que la cuti-reacción debe preceder a la intradermo-reacción en los casos en que los alérgenos empleados sean pelos, escamas, pólenes y ciertos alimentos. Esta regla es también valedera con cualquier alérgeno cuando se trata de sujetos muy sensibles y de niños.

c) Prueba intradérmica.—Consiste en la inyección intradérmica de 0,02 cc. (dos líneas pequeñas de la jeringa de tuberculina) del alérgeno. Debe practicarse con una aguja fina de bisel corto, la que se introduce muy superficialmente, casi paralelamente a la piel, teniendo la precaución de mantener el cuerpo de la jeringa más bajo que la punta de la aguja. También puede practicarse levantando con la mano izquierda un pliegue de la piel cuyo vértice se clava con la aguja en posición paralela al antebrazo. Algunos prefieren introducir verticalmente la aguja hasta la mitad de su bisel, haciéndola luego bascular hacia abajo y simultáneamente girando sobre sí misma, para que la porción del bisel que queda libre se adose contra la piel y no permita el reflujo del líquido. También ha sido preconizado el método "por transfijión", debiéndose palpar a través de la piel la punta de la aguja con el índice derecho, para cerciorarse de que ésta se encuentra en el dermis. Este método debe ser efectuado por manos experimentadas, por el peligro de dejar caer una gota en el sub-dermis, lo que podría desencadenar una crisis asmática.

Cualquiera que sea el método usado para la introducción de la aguja, en todo caso debe formarse en el dermis una pequeña pápula pálida y dura, con depresiones puntiformes, de tamaño variable, según la cantidad de líquido inyectado.

La reacción positiva se manifiesta por la formación de una pápula rosada o de color rojo oscuro, dura, rodeada de una aréola congestiva. Muchas veces las reacciones positivas intensas se acompañan de una reacción focal, debida al ingreso en el torrente circulatorio de mínimas cantidades de alérgeno. Estas reacciones se traducen en epífora, hidrorrea nasal, sensación de prurito nasal, estornudos, tos, sensación de ahogos, etc. Estas molestias carecen de importancia y ceden fácilmente a las aplicaciones nasales o bucales de adrenalina o efetonina.

d) **Prueba indirecta de Prausnitz-Küstner.**—Debe reemplazar las pruebas cutáneas en los siguientes casos: cuando la piel está irritada por dermatitis que no permite la lectura de las reacciones; cuando la hipersensibilidad es tan marcada que hasta el control da reacción positiva; en los enfermos que están bajo la acción de dosis considerables de adrenalina; en personas que sufren de severos ataques de asma, en las cuales las pruebas cutáneas pueden ser peligrosas, y en niños pequeños y lactantes.

La prueba está basada en la comprobación de las reagentes en la sangre circulante de los individuos alérgicos.

Técnica: trabajando siempre a la temperatura del ambiente, se extraen en ayunas y en condiciones estériles 10 a 20 cc. de sangre, que se centrifugan después de coagulados para separar el suero. Este se coloca en ampollitas de 2 cc. Luego se inyectan por vía intradérmica en la espalda de un individuo no sensibilizado, 0,2 cc. del suero así preparado, en tantos puntos como pruebas se desea hacer. El sitio de las inyecciones se marca con un lápiz dermatográfico. A las 24 horas, en los mismos sitios se inyectan los alérgenos, más un control; la lectura se hace al cabo de 20 minutos, en igual forma que en la prueba intradérmica.

3. MODIFICACIONES TEMPORALES DEL AMBIENTE.—Se obtienen con los siguientes procedimientos:

a) **Prueba de día.**—Para hacerla se cambia el enfermo de dormitorio durante la noche. Si en estas condiciones no presenta manifestaciones alérgicas, quiere decir que la causa está en el dormitorio.

b) **Prueba de noche.**—Se saca la persona de la pieza en que de ordinario trabaja durante el día. El resultado se interpreta como en el caso anterior.

c) **Prueba de clima.**—Análoga a las anteriores.

d) **Dietas de eliminación de Rowe.**—ROWE, autor norteamericano, ha confeccionado 4 tipos de dietas, en las cuales figuran los alimentos que con menor frecuencia dan pruebas cutáneas positivas. Estas dietas comprenden los siguientes alimentos (ligeramente modificadas por nosotros):

DIETA Nº 1

arroz
pan de arroz
tapioca
aceitunas
acelgas
papas
achicoria
alcachofas
paltas
morrones
rábanos
zanahoria
ciruela
pera
sandía
carne de cordero

DIETA Nº 2

centeno
pan de centeno
habas
maíz
papas
achicoria
espárragos
rábanos
damasco
durazno
pepino
piña
plátano
carne de gallina
tocino

DIETA Nº 3

avena
camote
chuíño
papas
porotos
tapioca
sagu
aceitunas
morrones
rábanos
repollo
zanahoria
damasco
durazno
pomelo

azúcar de caña
aceite de olivas
sal
gelatina

azúcar de caña
gelatina
sal

sandía
sal
gelatina
azúcar de caña
tocino
carne de vaca

DIETA Nº 4 (Original de ROWE):

azúcar
leche de vaca
tapioca.

Técnica.—En primer lugar se determina, con ayuda de la prueba intradérmica, si el enfermo es más sensible a legumbres y cereales o a verduras; según este resultado se prescriben respectivamente las dietas Nº 2 o Nº 1, a las cuales el enfermo debe ceñirse estrictamente durante un plazo mínimo de 8 días. En caso de no observarse modificación en la sintomatología se indica la dieta Nº 3, y ROWE recomienda aún la dieta Nº 4 para los enfermos que no mejoran con las anteriores; pero esta posibilidad es excepcional.

Si el enfermo mejora con una de estas dietas (Nº 2, por ejemplo), se procede a agregar a ella alimentos de la dieta Nº 1, dejando transcurrir dos días de intervalo entre cada cambio.

Si después de la ingestión de un nuevo alimento reaparecen las molestias, se ha logrado identificar el alérgeno causante.

e) **Pruebas especiales.**—Se coloca en la mucosa nasal el alérgeno sospechoso (polen o cosmético); el resultado positivo consiste en el estallido de un ataque de asma o de fiebre de heno.

Con extractos de polen y sueros pueden hacerse pruebas conjuntivales, dejando caer una gota del alérgeno en el saco conjuntival. La reacción positiva se revela por inyección conjuntival.

TRATAMIENTO.—Dispone actualmente la Terapéutica de tratamientos sintomáticos, destinados a suprimir rápidamente las manifestaciones alérgicas, de procedimientos que logran suprimir la causa (tratamiento etiológico, llamado ordinariamente control del ambiente) y de los métodos de desensibilización (tratamiento patogénico), que pueden ser específicos o inespecíficos. De todos éstos podemos considerar como tratamientos de fondo el control del ambiente y la desensibilización específica, que, por tener el valor de una Terapéutica causal, son, en el estado actual de la Medicina, los únicos procedimientos que pueden proporcionar al enfermo una curación completa y definitiva.

1. **TRATAMIENTO SINTOMÁTICO.**—Para el tratamiento sintomático del asma se dispone de los siguientes medicamentos:

a) **Adrenalina** (pág. 236).—La adrenalina continúa siendo el medicamento más eficaz del ataque de asma. Su acción es debida a la excitación de las terminaciones nerviosas adrenérgicas, lo que produce una dilatación bronquial y una modificación de la actividad secretoria de la mucosa bronquial.

La dosis media es de 1 mg. de clorhidrato de adrenalina (1 cc. de la solución al 1 o/oo), administrada estrictamente por vía subcutánea.

Se obtienen efectos rápidos, pero en ocasiones también fugaces. Esta dosis puede ser repetida en casos extremos cada 15 a 30 minutos.

Otra forma de administración de la adrenalina consiste en la pulverización nasal de una solución al 1% (Parke Davis & Co., Armour). El procedimiento fué propuesto por ROWE en 1935, por su comodidad; pero en

el caso de fracasar debe ser reemplazado sin tardanza por la simple inyección de adrenalina.

Adrenalina lenta.—La suspensión de adrenalina en aceite retarda su absorción y permite mantener los efectos de la droga por un tiempo relativamente prolongado. A base de los buenos resultados obtenidos con la I-P-Zn, se tuvo la idea de inyectar también la adrenalina en una forma en que su absorción fuere más lenta, lo que se logró con el empleo de las suspensiones en aceite de maní o de sésamo, previamente lavado en alcohol de 95° para suprimir los excesos de ácidos grasos; el lavado debe repetirse hasta que el alcohol que sobrenada quede incoloro (para lavar 200 cc. de aceite es necesario emplear aproximadamente 100 cc. de alcohol); en seguida el aceite se esteriliza al calor seco.

La fórmula que empleamos corrientemente es la siguiente:

Rp./
Aceite de sésamo (o de maní) lavado en alcohol 30 cc.
Adrenalina cristalizada 60 mg.

Lávese el aceite en alcohol de 97° hasta que éste quede incoloro; esterilícese al calor seco, para inyectar. Tr. Una o dos dosis de 1 cc. al día, inyectadas por vía subcutánea, según necesidad. Agítase antes de usar.

Esta fórmula da una suspensión al 2 o/oo. Cada cc. contiene exactamente 2 mg. de la hormona cristalizada.

Entre los productos comerciales de este tipo tenemos:
Suspensión de Epinefrina en aceite. Endo Products.
Adrenalina en aceite. Parke Davis & Co.
Ampolletas de 1 cc. con 2 mg. de adrenalina.

Se inyecta en el término medio de los casos 1 cc. por vía subcutánea y la dosis se renueva cada 12 horas, con lo que queremos expresar que la duración media de los efectos de cada inyección es de 12 horas aproximadamente.

En la gran mayoría de los enfermos los resultados obtenidos con la administración de la adrenalina lenta son superiores a los de la solución acuosa. El medicamento permite controlar el estado asmático con un mínimo de inyecciones (2 al día); sin embargo, en general, es preferible recurrir a la solución acuosa para el tratamiento del gran ataque de asma.

Una pregunta que corrientemente hacen los enfermos o sus familiares es la que se refiere al daño que el empleo continuado de la adrenalina puede ocasionar. Hasta donde es posible asegurarlo, no hay pruebas que indiquen que el empleo continuado de adrenalina pueda dañar el corazón, el hígado, el riñón o los vasos. La literatura refiere innumerables casos de asma de larga duración, en los que por años y años se empleó diariamente la adrenalina. Podemos citar la observación de RAKEMAN, que se refiere a un enfermo que en 3 años consumió 8.400 cc. de adrenalina. Cantidades enormes, pero en períodos de tiempo más breves, se emplean con alguna frecuencia, hasta 30 cc. en una semana; pero WALDBOTT describe un caso en que llegó a emplear 30 cc. diarios.

b) **Efedrina y efetonina** (pág. 237).—Son medicamentos sucedáneos de la adrenalina, que tienen la ventaja de poder ser empleados por la vía oral y cuyos efectos, aunque menos rápidos y menos intensos, son más prolongados que los de la adrenalina.

Administrados por la vía oral en forma de tabletas u obleas a dosis de 2 a 5 cg. repetidos varias veces en el día, producen un evidente alivio del enfermo.

Por la nerviosidad que el medicamento determina, resulta útil su asociación con algunos barbitúricos; además se observa una potencialización de su efecto cuando se combina con medicamentos de la serie xántica. Por ello, con gran frecuencia prescribimos una fórmula como ésta:

Rp./
Efedrina 0,02 g.
Fenobarbital 0,015 g.
Firamidón 0,10 g.
Teobromina 0,25 g.
Tr.: 3 a 4 obleas al día.

(Nota: si hay sospecha o temor de idiosincracia por drogas, es preferible suprimir el piramidón).

En ocasiones puede ser indispensable prescribir el medicamento en forma líquida, especialmente si se administra en niños, y entonces recurrimos a la fórmula:

Rp./
Clorhidrato de efedrina 0,40 g.
Jarabe de limón 30 cc.
Agua hervida c. s. p. 100 cc.
M. y Tr.: una cucharadita de café 2 veces al día.

La efedrina puede también ser empleada por la vía parenteral con el objeto de prolongar los efectos de la adrenalina. En consecuencia, la inyección se hace con la combinación de ambos medicamentos. Suele dar buenos resultados.

Medicamentos de este tipo son: **Efedralina**, Merck. Ampolletas de 1 cc. conteniendo 0,03 g. de efetonina y 0,0003 g. de paranefrina.

c) **Polvos antiasmáticos.**—Están hechos a base de polvos de hoja de estramonio y nitrato de potasio. El humo que resulta de la combustión de estos polvos es a menudo eficaz y goza de popularidad entre los enfermos.

La F. Ch. III provee: **Estramonio** (chamico) polvos: hojas desecadas de *Datura stramonium* L.

d) **Iódicos** (pág. 292).—Se emplean corrientemente en el tratamiento del asma, con el objeto de modificar las secreciones bronquiales y facilitar la expectoración, ya que la expulsión de la secreción bronquial es de importancia en el alivio del asma. Una prescripción útil es la poción de yoduro de potasio, a la que puede agregarse tintura de lobelia:

Rp./
Yoduro de potasio 10 g.
Tintura de lobelia 10 cc.
Jarabe de jugo de frutas 40 cc.
Agua hervida c. s. p. 200 cc.

M. y Tr.: 2 a 3 cucharadas de postre al día (según la tolerancia del enfermo).
Contiene 0,5 g. de yoduro de potasio y 0,5 cc. de tintura de lobelia por cucharada de postre.

Cuando el mucus es adherente y produce una marcada obstrucción bronquial, puede aun llegar a aconsejarse la aspiración broncoscópica.

e) **Teofilina-etilendiamina** (págs. 255 y 284).—Esta droga, que tiene propiedades diuréticas y vasodilatadoras, posee además una acción sobre el sistema nervioso central: es excitante del centro respiratorio. Su empleo en el asma deriva de la utilidad que ha demostrado tener en algunos tipos de respiración patológica (pág. 284). Es el caso que esta droga ha solido dar buenos resultados en el tratamiento del asma bronquial, aunque su mecanismo de acción sea difícil de precisar en esta enfermedad. Se la emplea en los casos adrenalino-resistentes y se señala que en ocasiones ha logrado controlar eficazmente el ataque. Más todavía; la administración posterior de adrenalina a los enfermos en los cuales previamente se demostraba ineficaz, ha vuelto a producir el efecto esperado.

Se da por la vía intravenosa a dosis de 24 cg. de aminofilina, disuelta en 10 cc. de agua destilada. La inyección debe hacerse lentamente.

f) **Eter.**—Suele dar igualmente buenos resultados en el tratamiento de las crisis asmáticas. Se usa para estos casos en forma de **enemás de éter**:

Rp./
Eter 30 cc.
Aceite de olivas 60 cc.

Tr.: A colocar en forma de enema por la noche al acostarse y repetirlo en igual forma durante varios días sucesivos.

No ofrece peligros de depresión del centro respiratorio; pero para algunos enfermos la concentración del éter en este enema es demasiado alta, resultando irritante. Nosotros empleamos generalmente una solución más débil, al 10%, es decir,

Rp./
Eter 6 cc.
Aceite de olivas 60 cc.

g) **Sales de calcio.**—Las sales de calcio, por su papel anti-shock, encuentran indicación en el tratamiento del asma. Se emplea de preferencia el gluconato de calcio y en particular el preparado comercial llamado Calcibronat. Ambos pueden usarse por la vía intramuscular o endovenosa en dosis de 5 a 10 cc., una o dos veces en las 24 horas. Han sido para nosotros de especial utilidad en los asmáticos hipersensibles a la adrenalina y medicamentos sucedáneos.

Calcibronat. Sandoz. Ca-Br-lactobionato (C₁₂H₂₁O₁₂)₂. Ca.CaBr₂·6H₂O. Tabletas efervescentes con 3 g. de calcibronat (22.6 cg. de calcio y 45.2 cg. de bromo); granulado (una cucharada sobra rasada corresponde a 3 g. de Calcibronat) y ampolletas de 5 y 10 cc., en que 10 cc. contienen 1.24 g. de Calcibronat (93 mg. de calcio y 186 mg. de bromo).

El tratamiento del gran ataque de asma bronquial. Estado asmático. Asma intratable.—La larga enumeración precedente de los resortes terapéuticos que pueden emplearse, pone en claro el fracaso y las dificultades que en la práctica se observan frente al gran ataque de asma, que muchas veces no logra ser controlado por estos procedimientos, haciéndose necesario proceder aun más vigorosamente, hasta agotar los últimos recursos. Estos consisten en el aislamiento del enfermo y el reposo en cama, que, de disponerse de los elementos necesarios y de tratarse de alérgenos inhalantes se hará en una cámara de aire acondicionado, en que la filtración del aire es el factor más importante para la protección del enfermo, al suprimir los excitantes. El enfermo debe permanecer en esta cámara hasta la regresión total de la sintomatología.

Si no se dispone de estas cámaras habrá que instalar un procedimiento de oxigenoterapia, con tienda de oxígeno o con la máscara de B. L. B. (pág. 283), siendo preferible recurrir a las mezclas de oxígeno y helio, que fueron propuestas como procedimiento terapéutico y ensayadas en varios casos de asma por BARACH. Las bases fisiológicas de los buenos resultados que se obtienen con el procedimiento descansan en los hechos siguientes:

- 1.—El He es el más liviano de todos los elementos (excepción hecha del H₂) y tiene una densidad 7 veces menor que la del nitrógeno.
- 2.—El peligro de explosión que tiene la mezcla de H₂ con oxígeno impide su empleo en la Clínica, peligro que no existe para la mezcla de O₂ con He.
- 3.—Los conejos mantenidos durante tres meses en una atmósfera formada por una mezcla de 79% de He y 21% de O₂, no presentan cambio patológico alguno.
- 4.—Ya que la mezcla de He (79%) con O₂ (21%) tiene una densidad un tercio inferior a la del aire (nitrógeno 79%, oxígeno 21%) la respiración exige un esfuerzo muscular mucho menor.

El primer efecto que se observa al reemplazar el aire por la mezcla de O₂ y He en la proporción indicada, es que la inspiración, dificultada por un obstáculo (edema de la mucosa y constricción de los bronquiolos en el caso del asma) facilita la penetración de la mezcla al alvéolo pulmonar,

con lo que se acorta el período inspiratorio, aumenta el débito respiratorio y disminuye el esfuerzo muscular.

Las concentraciones de O₂ que deben emplearse van del 21 al 35%. La administración debe hacerse en el comienzo a una presión positiva de 2 a 4 centímetros de agua; a medida que la disnea disminuye, la presión de entrega de la mezcla debe reducirse paulatinamente a 2-3 cm. A intervalos variables, según la necesidad del enfermo, se inyectará 1 mg. de adrenalina por la vía subcutánea.

Las indicaciones de este tipo de gasterapia en el asma bronquial están representadas por los casos siguientes: estado asmático (enfermos refractarios a la adrenalina y a las demás drogas antiasmáticas), asma grave (en que el efecto de la adrenalina es sólo temporal y breve, necesitando el enfermo 10 o más inyecciones al día) y asma con enfisema pulmonar agudo. En estos enfermos se obtiene en general un marcado alivio como resultado de la inhalación de una mezcla de He y O₂ al cabo de 1 a 5 días; entonces la acción de la adrenalina se restaura.

Muy importante para estos enfermos es la rehidratación, ya que, por su estado mismo, no pueden tomar alimentos y presentan náuseas y vómitos. Se emplearán sobre todo las inyecciones de soluciones hipertónicas e isotónicas de glucosa y si existe también un desequilibrio del NaCl, está indicada la administración de soluciones salinas.

Morfina.—La morfina está contraindicada en el asma bronquial, aun cuando se la ve emplear como una solución muy cómoda por parte del médico para aliviar al enfermo. Se trata de un medicamento sumamente peligroso: la inhibición del centro respiratorio durante el ataque de asma puede conducir a un grave estado de anoxemia y, lo que es más grave, los raros casos de muerte sobrevenidos durante las crisis, se encuentran ligados generalmente al empleo de esta droga.

2. CONTROL DEL AMBIENTE (ENVIRONMENTAL CONTROL).—Consiste en la supresión total de los factores excitantes (alérgenos). Se dispone de los siguientes procedimientos para aislar el enfermo: pieza libre de polvo, cámaras de aire filtrado, control de la alimentación, cambio de residencia.

a) **Pieza libre de polvo.**—El procedimiento es el siguiente: se sacan todos los muebles del cuarto y se procede a una limpieza general con jabón, agua caliente y aspirador. Después se coloca en la pieza un catre de hierro con colchones nuevos, velador y silla de madera, y nada más. De ninguna manera deben permanecer en la pieza el ropero y la mesa de toilette. Ante la puerta se coloca un sobrepiso mojado y los zapatos se libran del polvo antes de entrar a la pieza. Hoy día se confeccionan colchones y ropa de cama especialmente para alérgicos, a base de materias no excitantes; a falta de ellos pueden usarse colchones de goma.

Durante la época de la polinización de las plantas, el aire está cargado de polen, especialmente en los días de sol; para aislar al enfermo del efecto de estos excitantes se recomienda mantener cerradas las ventanas y ventilar las piezas sólo indirectamente.

b) **Cámaras de aire filtrado.**—La primera cámara libre de alérgenos fué ensayada por el autor holandés VAN DER LEUWEN. Sus ventajas fueron confirmadas rápidamente por numerosos investigadores, como COHEN, VAUGHAN, PAHKIN, etc., y tanto es así que hoy día se usan en gran escala en los Estados Unidos. Para mantener piezas libres de aler-

geno se emplean los filtros de aire (CARRIER). En estas cámaras, cuyo aire prácticamente está libre de pólenes y de otras sustancias excitantes, los enfermos se alivian rápidamente.

c) **Control de la alimentación.**—Consiste en la supresión de los alimentos o grupos de alimentos que se han reconocido como alérgenos. El diagnóstico de alergia alimenticia no debe hacerse solamente por medio de las pruebas cutáneas, sino que debe ser confirmado por las dietas de eliminación. Las indicaciones del uso de estas dietas son:

- 1.—Enfermos que tienen cuti-reacciones negativas, pero cuya anamnesis sugiere la existencia de una sensibilización por alimentos.
- 2.—Enfermos en que el resultado de las cuti-reacciones no da una explicación satisfactoria sobre el origen del asma.
- 3.—Enfermos que no se alivian con el tratamiento de desensibilización, hecho a base del resultado de las pruebas cutáneas.

d) **Cambio de residencia.**—Puede ser un recurso que obtenga la mejoría al alejar al enfermo de las fuentes de los alérgenos.

3. **DESENSIBILIZACION ESPECIFICA.**—Es el tratamiento de mayor importancia práctica y teórica, que está indicado en casi todas las manifestaciones alérgicas. Nos referiremos separadamente a la alergia microbiana, a la polinosis y a la alergia alimenticia.

a) **Alergia microbiana.**—La desensibilización puede hacerse con alérgenos microbianos corrientes (stock-vacunas) o bien combinando éstos con el empleo de alérgenos microbianos autóctonos, preparados del desgarro del mismo enfermo. En todo caso de asma infeccioso, conviene hacer una desensibilización previa con los microbios posiblemente responsables, antes de emplear otros alérgenos.

Técnica de la preparación de alérgenos microbianos autóctonos:

- 1.—Cultivo de los microbios en agar-sangre.
- 2.—Cosecha en una pequeña cantidad de suero fisiológico, para obtener una suspensión lechosa.
- 3.—Mantener esta suspensión en formol al 5% durante 48 horas.
- 4.—Hacer la prueba de esterilidad.
- 5.—La emulsión esteril se diluye en la proporción de 1/10 en la solución de UNGER, cuya composición es la siguiente:
 Glucosa purísima 5%
 Acido fénico 4 o/oo
 Bicarbonato de sodio al 2,7% 7,5 cc.
 Esta solución debe tener un pH 8, 1.
- 6.—Filtración por bujías BERKEFELD o CHAMBERLAND.
- 7.—Determinación del contenido de nitrógeno y estandarización en tubos de insulina que contienen respectivamente 50.000, 5.000, 500 U. N. por cc. La Unidad Noon (U. N.) es la cantidad de alérgeno que contiene un millonésimo de mg. de nitrógeno activo.

Técnica de la desensibilización con alérgenos microbianos. La primera dosis, de 10 a 50 U. N. según la sensibilidad individual, se inyecta por vía subcutánea; se continúa con inyecciones bisemanales, duplicando cada vez la dosis, hasta llegar a 10.000-15.000 U. N., dosis que generalmente los enfermos toleran muy bien, sin presentar reacciones febriles ni molestias generales; la tos y el catarro bronquial disminuyen sensiblemente, mientras que la resistencia general del organismo a resfriados aumenta.

b) **Polinosis.**—Fundamentalmente el procedimiento consiste en una serie de inyecciones subcutáneas o intracutáneas de un extracto cada vez más concentrado, que contiene los pólenes excitantes. La mayoría de los enfermos es sensible a varios pólenes, por lo que la desensibilización debe

hacerse con una mezcla de ellos (es un principio básico mezclar solamente pólenes de plantas que florecen al mismo tiempo). Los extractos preparados están estandarizados en U. N. Las dosis usadas no deben provocar síntomas alérgicos.

El Instituto Bacteriológico de Chile prepara extractos en cuatro concentraciones: N° 1 con 50 U. N. por cc.; N° 2 con 500 U. N. por cc.; N° 3 con 5.000 U. N. por cc.; y N° 4 con 50.000 U. N. por cc.

Determinación de la primera dosis. Para esto se procede a una titulación biológica: de la concentración N.º 2 se inyectan 0,02 cc. (10 U. N.) en el dermis; si se produce una reacción leve (-|- o -|- -|-), se puede comenzar la desensibilización con esta misma dosis; si la reacción es intensa (-|- -|- -|- o -|- -|- -|-), se repite la prueba, empleando esta vez 0,02 cc. de la concentración N.º 1 (1 U. N.) y el resultado se interpreta como en el caso anterior. A veces, en enfermos muy sensibles, 1 U. N. provoca aun una cuti-reacción-intensa; entonces hay que hacer una dilución del alérgeno, mezclando 0,30 cc. de la concentración N.º 1 con los 3 cc. de la solución de UNGER contenida en el tubo control. Para la titulación se inyecta en el dermis 0,02 cc. de esta solución (0,1 U. N.) y la reacción se interpreta como en el caso anterior.

Pauta del tratamiento. Es imposible señalar una pauta fija de tratamiento de desensibilización, ya que éste debe basarse siempre en las reacciones individuales. Por este motivo debe llevar el médico una observación cuidadosa del enfermo, para conocer oportunamente las modificaciones determinadas por el alérgeno inyectado. Además y esta es igualmente una regla general del tratamiento, después de cada inyección desensibilizante, el enfermo debe permanecer durante 20 minutos bajo la vigilancia del médico, para prevenir accidentes y al cabo de los cuales se examina el sitio de la inyección; en caso de producirse una hiperemia local, la próxima dosis no puede ser aumentada, sino que es necesario mantenerla igual, hasta obtener el acostumbramiento, que se revela por la falta de reacción local. Si aparecen molestias generales, debe dejarse descansar al enfermo por un período de 4 o 5 días y repetir la dosis anterior varias veces hasta conseguir el acostumbramiento. Hay casos, menos del 1%, en que la gran hipersensibilidad del paciente se traduce por síntomas de shock durante el tratamiento. Debe entonces, después del descanso, inyectarse una dosis igual a la mitad de la anterior y procederse en la forma indicada.

El esquema que damos a continuación puede servir como guía de tratamiento para enfermos no muy sensibles.

Dosis	U. N.	Cantidad del extracto	
1	5	0,10 cc.	Concentración N° 1 1 cc.=50 U.N.
2	10	0,20	
3	20	0,40	
4	30	0,60	
5	40	0,80	
6	50	0,10	Concentración N° 2 1 cc.=500 U.N.
7	60	0,12	
8	80	0,16	
9	100	0,20	
10	200	0,40	
11	300	0,60	
12	400	0,80	
13	500	0,10	Concentración N° 3 1 cc.=5000 U.N.
14	600	0,12	
15	800	0,16	
16	1200	0,24	
17	1600	0,32	
18	2000	0,40	
19	2500	0,50	
20	3000	0,60	
21	3500	0,70	

22	4000	0,80
23	5000	0,10
24	6000	0,12
25	7000	0,14
26	8000	0,16
27	9000	0,18
28	10000	0,20
29	11000	0,22
30	12000	0,24
31	12000	0,24
32	12000	0,24

Concentración N° 4
1 cc. = 50.000 U.N.

Las inyecciones se hacen en la cara externa del brazo y siempre en el mismo sitio; en esta forma se puede evitar una reacción de tipo ARTHUS.

Dosis máxima. La dosis máxima de desensibilización no está establecida. Algunos autores recomiendan 10.000 U. N., otros llegan a 40.000 y 60.000 U. N. Según nuestra experiencia, si el enfermo no es muy sensible, hay que llegar a 10.000 a 12.000 U. N. para obtener un resultado terapéutico satisfactorio; en enfermos muy sensibles bastan en general 6.000 a 8.000 U. N. para asegurar un estado de protección.

Accidentes que pueden presentarse en el curso del tratamiento. Son manifestaciones de tipo anafiláctico; los primeros síntomas de un shock anafiláctico que se desencadena en estas condiciones son semejantes a los de la enfermedad alérgica que el enfermo presenta: si se trata de un asmático, tiene tos agitada, seca, penosa, disnea, taquicardia, cianosis y colapso; si se trata de una fiebre de heno, aparecen irritación conjuntival, coriza y estornudos. En el momento de presentarse estos síntomas hay que proceder de inmediato, para prevenir un shock más grave, con las siguientes medidas: colocar una venda elástica bastante apretada por encima del sitio de la inyección e infiltrar alrededor de éste una solución de adrenalina al 1 o/oo. Si los síntomas, a pesar del tratamiento, se mantuvieran alarmantes, puede reinyectarse en la vena cubital del otro brazo 1 cc. de adrenalina al 1 o/oo, inyección que se colocará muy lentamente, con una duración de 10 minutos. Por regla general, estos síntomas desaparecen rápidamente y sólo en caso que se mantuvieran podría repetirse la inyección endovenosa de adrenalina colocada con las mismas precauciones que la primera. Puede recurrirse también, si es necesario, al oxígeno en inhalaciones y a una sangría abundante, que puede ser hasta de 500 cc. de sangre sacada del mismo brazo en que se colocó la inyección desencadenante.

Intervalos entre las inyecciones. Dependen de la época en que se haga el tratamiento, como se indica a continuación:

Tratamiento pre-estacional. Es el procedimiento más adecuado, ya que rápidamente puede llegarse a las dosis protectoras, sin correr grandes riesgos de reacciones anafilácticas. Debe comenzarse 2 meses antes de la fecha en la cual se presentan habitualmente los síntomas (para Chile, la época más apropiada para comenzar este tratamiento es el mes de Junio). Determinada la primera dosis, se continúa el tratamiento según la pauta indicada, colocando dos inyecciones por semana, hasta llegar a 2.000 U. N. Desde ese momento se alarga el intervalo, administrando una dosis por semana, hasta llegar a 10.000 U. N. por polen. Esta dosis debe ser protectora.

Tratamiento co-estacional. En general el enfermo acude al médico en la época en que presenta molestias. En el tratamiento hecho en el período de polinización, se darán dosis menores, inyectadas con intervalos más cortos, porque la tolerancia es menor por la presencia del polen en el aire.

Se comienza en igual forma que en el caso anterior; pero las inyecciones se hacen día por medio, o mejor todavía, todos los días, determinando la dosis por la reacción del enfermo y aumentándola muy lentamente, hasta obtener la mejoría (dosis útil). Se continúa con dos inyecciones por semana hasta terminar la polinización, para implantar desde ese momento una pauta igual al tratamiento pre-estacional.

Tratamiento ulterior. Es aconsejable, una vez pasada la época de la polinización, continuar inyectando una dosis igual a la mitad de la dosis útil cada 20 días, con el objeto de mantener la desensibilización. Dos meses antes del nuevo período de polinización, la dosis se duplica nuevamente; pero llegado este período, se reduce de nuevo la dosis a la mitad de la cantidad útil, colocando una inyección por semana.

Duración del tratamiento. De acuerdo con la experiencia de los autores más renombrados, hay que mantener el tratamiento durante 2 años para poder asegurar una inmunidad relativa. Se citan casos tratados en esta forma con un período de observación de 10 años, que no han vuelto a presentar molestias alérgicas.

Resultados.—Hasta el mes de Septiembre de 1940 y al cabo de un año y medio de habilitarse la Sección Alergia en nuestro Servicio, hemos tenido el siguiente resultado, en polinosis:

De 100 asmáticos tratados, 60 tenían asma crónico, de más de 3 años de evolución; en este grupo se obtuvo un 60% de mejorías y un 40% de fracasos. De los 40 casos de asma de evolución inferior a tres años, un 80% mejoró, sin presentar recidivas durante el tiempo de observación. En 30 casos de fiebre de heno se obtuvo una desaparición de las molestias en el 100% y en 18 de ellos pudo hacerse un tratamiento pre-estacional con excelentes resultados, ya que durante la época de la polinización no presentaron molestias. En un grupo de 50 enfermos de eczema, urticaria, coriza espasmódico no periódico y edema de QUINKE, se obtuvo una mejoría en el 50%. Es cierto que el tiempo de observación es demasiado breve, de modo que no pueden darse resultados definitivos.

Un procedimiento especial es la terapéutica oral, recomendada por BLACK y URBACH. El primero de ellos usa un extracto de polen al 5%, administrado por vía oral, comenzando con una dosis de 0,1 cc. y aumentando paulatinamente la cantidad. URBACH usa el polvo seco de polen, administrado después de las comidas.

Los resultados serían tan satisfactorios como los de la desensibilización parenteral. Sin embargo, el procedimiento no ha podido generalizarse por dos motivos: porque es caro, dadas las grandes cantidades de polen que se usan, y porque en muchos casos provoca trastornos digestivos.

Los fracasos del tratamiento en el asma están condicionados en general por la existencia de complicaciones, especialmente deformaciones del tórax y enfisema pulmonar. En estos casos el tratamiento desensibilizante no basta por sí solo y es necesario complementarlo con fisioterapia, gimnasia respiratoria especial, gasterapia, etc.

c) Alergia alimenticia.—En cuanto al tratamiento para desensibilización específica de las alergias alimenticias, debemos repetir que las posibilidades de éxito son mucho menores en estos casos que en los de sensibilizaciones por inhalantes u otros. Se aprecia esta cifra en un porcentaje superior al 50% de los casos. Por lo tanto, el médico tratante podrá haber, paralelamente al tratamiento específico, un tratamiento por regimen

alimenticio, utilizando las dietas pobres en sustancias alergógenas, recomendadas por ROWE.

Resultados.—Nuestro estudio se refiere a 135 observaciones de alergia alimenticia, que analizamos en la forma siguiente:

La alergia alimenticia se reveló como un sensibilizante muy secundario, ya que la desensibilización a otros alérgenos procuró el alivio o la mejoría, sin que se insistiera sobre el factor alimenticio, en 68

Asociada a otro tipo de sensibilización, en la cual la alergia alimenticia era un factor secundario en el cuadro general 23

Asociada a otro tipo de sensibilización, pero en la cual la alergia alimenticia era el factor principal 20

Resultaron alergia alimenticia exclusiva 23

Total 135

De los 23 casos de alergia alimenticia exclusiva, el resultado del tratamiento fué el siguiente:

 Éxito completo 19

 Alivio 4

 Fracaso 0

De los 20 casos en que la alergia alimenticia asociada a otro tipo de sensibilización, era la principal causante:

 Éxito completo contra alergia alimenticia 9

 Alivio 8

 Fracaso 3

De los 23 casos en los cuales la alergia alimenticia no era el factor principal, el tratamiento contra el factor alimenticio dió el siguiente resultado:

 Mejoría 8

 Alivio clínico 8

 Fracaso 7

En los otros 68 casos, en los que la alergia alimenticia resultó ser muy secundaria en el cuadro general, no se hizo tratamiento especial contra ella.

4. **DESENSIBILIZACION INESPECIFICA.**—Es indudable que si se concibe el asma o cualquiera otra condición alérgica como la resultante de la interacción de un excitante específico (alérgeno) sobre un organismo sensibilizado (que presenta las reagentas correspondientes), quedando las manifestaciones clínicas bajo la dependencia de la reacción de tipo antígeno-anticuerpo que se produce entre estos dos elementos, a través de una liberación de histamina o sustancias H (Histamine-like), la curación de la enfermedad no se obtiene sino por procedimientos que tienden a suprimir esta reacción, sea impidiendo el acceso del excitante al organismo sensibilizado, sea desensibilizando a éste por el procedimiento adecuado, sea aprovechando las modificaciones que sobre la sensibilidad pueden ser producidas por el empleo de proteínas inespecíficas que producen pequeños fenómenos de shock, sea capacitando al organismo para acelerar el ritmo de destrucción de la histamina cuando la reacción antígeno-anticuerpo se ha producido, sea todavía modificando el equilibrio y la distribución de los electrolitos tisulares y de la sangre, que constantemente se encuentran perturbados como consecuencia de la reacción alérgica y que son, en último término, los responsables de los trastornos de la permeabilidad vascular, que determinan la formación de exudados y transudados en las serosas y tejidos.

Nos referiremos en este párrafo a la desensibilización por proteínas inespecíficas, al tratamiento por la histamina y por la histaminasa y a las dietas pobres en NaCl y ricas en K, destinadas a la corrección del metabolismo de las sales.

Proteinoterapia inespecífica.—Experimentalmente se ha comprobado que el shock proteico inespecífico disminuye la susceptibilidad de los animales al shock anafiláctico; así, en un animal sensibilizado al suero de caballos, una inyección previa de otro suero, de cerdo, por ejemplo, lo protege contra el shock anafiláctico provocado por la inyección desencadenante de suero de caballo. Por otro lado, en la Clínica es frecuente comprobar una mejoría en los asmáticos mientras presentan enfermedades febriles, lo que no puede interpretarse en otra forma que por la acción de una proteinoterapia.

La desensibilización inespecífica suele ser sumamente eficaz; pero se distingue netamente de la desensibilización obtenida por el empleo del excitante específico, en que siempre es de menor duración y muchas veces extraordinariamente fugaz; tiene la ventaja de la simplicidad del procedimiento, que no requiere el diagnóstico previo de los agentes causales específicos. Finalmente es necesario tener presente que en los casos complejos de polisensibilización se hace sumamente difícil llevar a la práctica, de un modo correcto, el tratamiento específico.

La proteinoterapia inespecífica puede hacerse por los siguientes métodos:

Hemoterapia.—Es indiferente recurrir a la sangre del propio enfermo (autohemoterapia) o proceder a la heteroterapia, obteniendo sangre de otro individuo. Se extrae la sangre por punción venosa y se inyecta inmediatamente, antes que se produzca la coagulación, por vía subcutánea o, de preferencia, intramuscular. Las dosis oscilan entre 5 y 20 cc. por inyección, siendo conveniente no renovar las inyecciones en periodos inferiores a 2 a 3 días. Una serie de 8 a 10 inyecciones constituye un tratamiento. El procedimiento es absolutamente inocuo si se toman las precauciones de asepsia correspondiente.

Tuberculina.—Ha sido empleada desde hace más de 30 años en el tratamiento del asma y sus indicaciones se han extendido también a otras manifestaciones alérgicas. Los resultados que con este tratamiento se han obtenido son variables, pero queda en pie el hecho que un porcentaje despreciable de enfermos se beneficia notoriamente con él. La tuberculina en estos casos ejerce seguramente la acción de una proteinoterapia inespecífica. Si los resultados que con ella se alcanzan son superiores a los que se obtienen con cualquiera otra proteína, como parecen demostrarlo las estadísticas, la explicación radicaría exclusivamente en el hecho comprobado por nosotros, de la influencia de la tuberculina en la liberación de la histamina. Efectivamente, cualquiera proteína introducida en un organismo, por desdoblamiento, puede dar lugar a la formación de histamina; pero esta capacidad para producir histamina se encuentra reforzada en la tuberculina debido a la extraordinaria frecuencia del contagio tuberculoso en el hombre, desencadenando en él el empleo de esta sustancia una reacción de tipo antígeno-anticuerpo. Hemos podido comprobar con TAPIA que en el conejo tuberculizado con B. C. G., la inyección de tuberculina produce un aumento de 100% de la histaminemia, investigada por el método de BARSOUM y GADDUM, y que parece existir una relación entre la magnitud de la reacción local a la tuberculina y el aumento de la histamina en la sangre. En cambio, en los conejos sanos, es decir, no tuberculizados, la inyección local de tuberculina no produce un aumento de la histaminemia ni una reacción local.