

ARCHIVOS
VENEZOLANOS
de
NUTRICION



VOL. IV

JUNIO 1953

No. 1

“ARCHIVOS VENEZOLANOS DE NUTRICION” es órgano oficial del Instituto Nacional de Nutrición. Se publica semestralmente en los meses de junio y diciembre de cada año, salvo que en circunstancias especiales haya necesidad de editar un número complementario dentro del mismo lapso.

La publicación de los trabajos no significa, en manera alguna, que la revista se haga solidaria ni responsable de los conceptos emitidos por sus autores.

Se fija como sede de las oficinas de la revista la ciudad de Caracas; y la correspondencia debe venir dirigida así: “ARCHIVOS VENEZOLANOS DE NUTRICION”. Instituto Nacional de Nutrición, esquina del Carmen, Caracas, Venezuela, Apartado 2.049.

Se agradece el canje con las revistas nacionales y extranjeras.

La Dirección de esta publicación está a cargo del

Dr. J. H. RODRIGUEZ CABRERA
Director del Instituto Nacional de Nutrición

COMITE DE REDACCION

José María Bengoa
Pablo Liendo Coll
Werner G. Jaffé
Alfredo Planchart
Eduardo Páez Pumar, h.

ARCHIVOS VENEZOLANOS DE NUTRICION

ORGANO OFICIAL DEL
INSTITUTO NACIONAL DE NUTRICION
Ministerio de Sanidad y Asistencia Social

IV JUNIO 1953 NO. 1

SUMARIO

	<i>Pág.</i>
<i>Editorial</i>	3
TRABAJOS ORIGINALES:	
Papel biológico de las vitaminas. Observaciones generales sobre algunas vitaminas consideradas como coenzimas. — Alfredo Planchart	5
Los 17-cetosteroides en los trastornos del crecimiento de origen hipofisario. — R. Valery Salvatierra	29
La mortalidad por enfermedades carenciales en Venezuela en el decenio 1940-1949. — J. M. Bengoa, F. Vélez Boza y R. de Shelly Hernández	85
LABORES DEL INSTITUTO:	
<i>Ante la III Conferencia sobre Problemas de la Nutrición en América Latina:</i>	
1º Informe que presenta Venezuela acerca de las realizaciones en el campo de la Nutrición, desde la II Conferencia celebrada en Río de Janeiro en 1950	113
I.—Adopción de una política y programas de Nutrición adecuados	114
II.—Éxtensión de los programas de Nutrición a las zonas rurales	114
III.—Alimentación escolar	116
IV.—Alimentación de obreros	117
V.—Encuestas alimentarias	119

	<i>Pág.</i>
VI.—La Nutrición en los Centros de Salud Pública	120
VII.—Educación para el público	122
VIII.—Preparación de personal	124
IX.—Alimentación de embarazadas	130
2º El bocio endémico en Venezuela	133
3º El síndrome policarencial en Venezuela	139
4º La preparación de personal auxiliar en Ve- nezuela	151
 SECCION BIBLIOGRAFICA :	
Bibliografía nacional	155
Bibliografía latino-americana	157
Bibliografía norteamericana	159
Bibliografía europea	161
NUEVAS PUBLICACIONES	165
 REVISION BIBLIOGRAFICA :	
Nutrición e infección. — J. M. B.	167
SECCION INFORMATIVA	175
NOTAS	177

EDITORIAL

Cada día va haciéndose más consciente el hecho de que la desnutrición constituye uno de los problemas sanitarios de primer orden. Aun cuando son todavía muchos los que opinan que las enfermedades transmisibles, el saneamiento del medio, la mortalidad infantil, etc., son los aspectos sanitarios a los cuales debe concedérseles prioridad, otros muchos creen que, sin desvalorizar la importancia de esos problemas, la desnutrición debe incluirse, cuando menos, en la misma jerarquía de aquéllos.

Parece innecesario insistir acerca de que una gran parte de los problemas sanitarios tienen en la desnutrición un aliado constante. La mortalidad infantil, la pre-scolar, la de tuberculosis, la de arteriosclerosis, etc., etc., tienen en la alimentación deficiente un factor coadyuvante de primer orden. Sería interesante realizar un estudio, si fuera posible, a fin de averiguar la proporción en que la desnutrición condiciona la morbilidad y mortalidad de muchas de las enfermedades que tienen, por otro lado, su profilaxis y su tratamiento específico. Un estudio de esta naturaleza nos demostraría, con toda seguridad, que la desnutrición, incluyendo las fases subclínicas e inaparentes, son en parte responsables, en mayor o menor grado, de la evolución y respuesta definitiva del individuo ante el agente agresor. Por desgracia, todavía los métodos con que se cuentan no permiten una evaluación cuantitativa del problema, pero muchos hechos experimentales ofrecen pruebas de su evidencia.

Por otro lado, la sanidad moderna no se preocupa solamente de la lucha contra la morbilidad y mortalidad, sino de fomentar, elevar el nivel físico y moral del individuo y de la sociedad. Y es precisamente en este campo donde la nutrición reclama un puesto de prioridad. La alimentación constituye, sin duda alguna, la necesidad primaria del hombre, y conociendo los trastornos que ocasiona la dieta insuficiente, tanto en lo físico como en lo moral, es obvio que toda política de fomento de la salud debe basarse en un mejoramiento de la

alimentación de toda la población o cuando menos de los grupos humanos controlados.

Al hacer la afirmación anterior no nos guía un criterio de especialista, pues del mismo modo que estimamos que la nutrición es el primer factor en el mejoramiento humano, aceptamos también que el saneamiento del medio ambiente constituye un programa de primera magnitud en la política sanitaria venezolana y que la higiene mental tiene posibilidades todavía inéditas.

Nutrición, saneamiento e higiene mental: he aquí aquí tres programas fundamentales en favor de las condiciones de vida y de salud del pueblo venezolano.

TRABAJOS ORIGINALES

PAPEL BIOLÓGICO DE LAS VITAMINAS

OBSERVACIONES GENERALES SOBRE ALGUNAS VITAMINAS
CONSIDERADAS COMO COENZIMAS

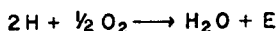
CONFERENCIA DICTADA ANTE LA ASOCIACION VENEZOLANA
PARA EL AVANCE DE LA CIENCIA, JUNIO DE 1953

Alfredo Planchart
Instituto Nacional de Nutrición

El hecho de que haya sido demostrado que la mayor parte de las vitaminas son coenzimas de diversas reacciones del metabolismo general, nos obliga, al hacer una revisión de su papel biológico, a estudiar, aunque sea de una manera sucinta, la evolución del metabolismo y su significado biológico.

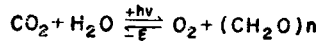
El metabolismo general es la serie de reacciones bioquímicas y biofísicas que permiten la distribución de la energía necesaria para la vida y funcionamiento de cada uno de los elementos que componen el organismo vivo.

Aun cuando es verdad que esta energía se obtiene de la descomposición, por oxidación, de las moléculas que componen los alimentos, la energía que éstos encierran proviene en último término de la liberación de la energía liberada en la formación de H_2O , de acuerdo con la reacción.



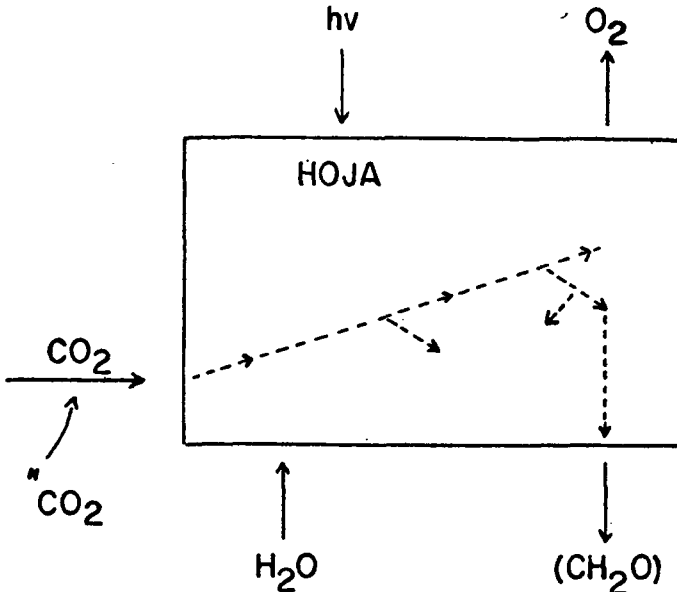
Ahora bien, el estudio del metabolismo general implica no solamente el proceso de liberación de esta energía, sino también la serie de reacciones bioquímicas que permiten su distribución, por pequeñas cantidades, en reacciones biológicas tanto de síntesis como de desintegración.

Por estas razones nos ha parecido necesario iniciar el estudio del metabolismo general con el proceso fundamental de síntesis biológica, que es la fotosíntesis, comenzando su estudio con el análisis de las reacciones que conducen a la fórmula.



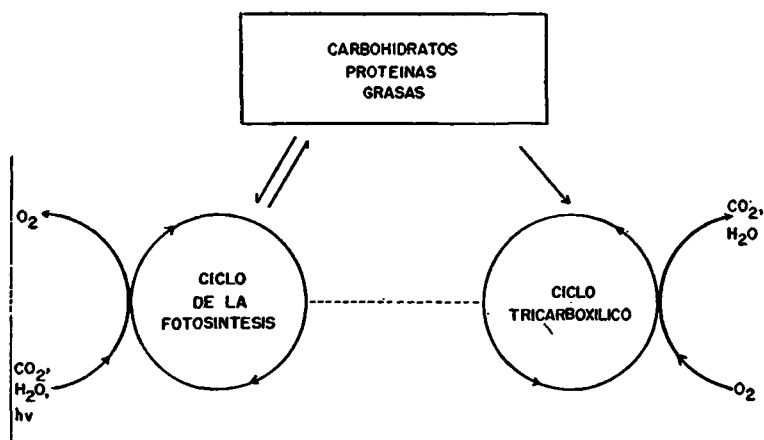
Con la cual puede resumirse todo el proceso tanto anabólico como catabólico del metabolismo general, ya que, leída de derecha a izquierda, expresa la fotosíntesis, mientras que en el sentido inverso es la reacción fundamental de la respiración.

Sin detenernos a analizar en detalle toda la concepción moderna de la fotosíntesis, podemos decir, siguiendo a Calvin (1), que el resultado final de la absorción de los fotones —demostrada por Warburg (2), por la molécula de clorofila— sirve para dividir la molécula de H_2O en dos partes: una que termina siendo oxígeno molecular y otra que tiene la capacidad de reducir el anhídrido carbónico en la ausencia de la luz, iniciándose así la vía a través de la cual el C. del anhídrido carbónico permite la síntesis de todas las materias primas de la planta.



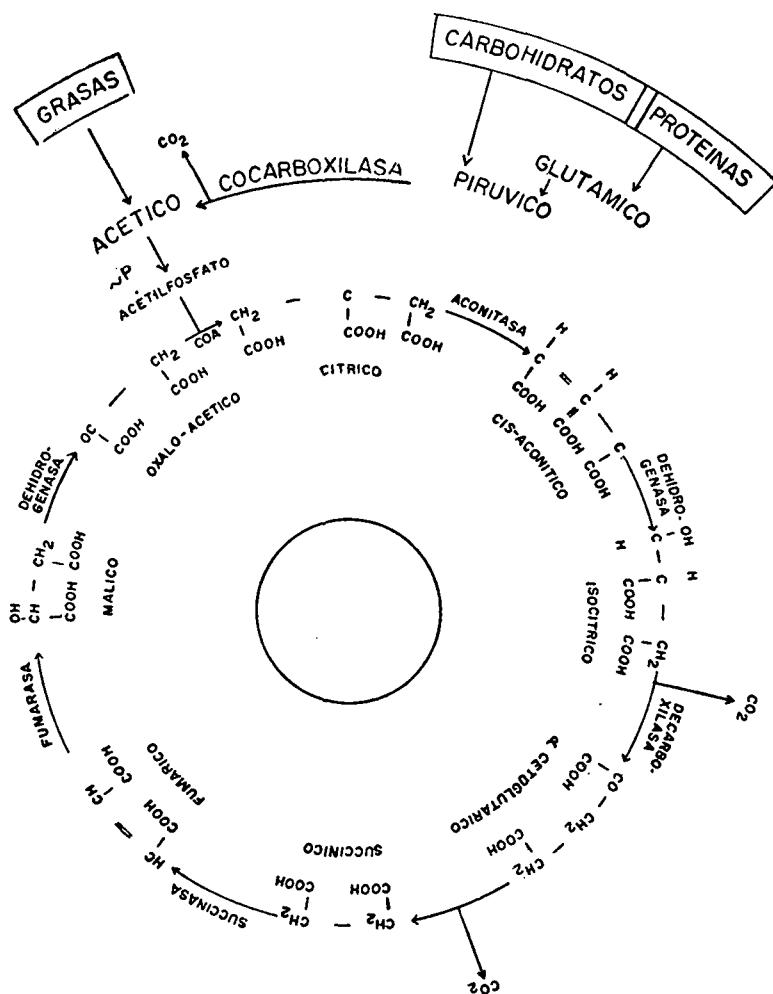
El mismo Calvin y sus colaboradores, utilizando el isótopo 14 del C., ha logrado aislar toda una serie de sustancias producidas durante la fotosíntesis llevada a cabo por algas del tipo *Chlorella* o *Scenedesmus*. Calvin enfoca el problema como si la hoja verde fuera un depósito opaco donde entran las diversas materias primas de la fotosíntesis, es decir, el agua, la luz y el CO_2 , y de donde salen sus productos, el O_2 y los compuestos reducidos del C., que constituyen la planta y sus reservas. Utilizando el método de cromatografía de papel con el líquido de cultivo del *Scenedesmus* expuesto a una corriente de CO_2 marcado, estos mismos autores lograron demostrar que el ácido fosfoglicérico es de los primeros compuestos en aparecer y también que muy rápidamente aparecen los hexosafosfatos, lo que hizo pensar a los autores que estos hexosafosfatos se formaban de la combinación de dos moléculas de fosfoglicérico, en proceso similar, si no idéntico, al de la glicolisis, pero invertida. Una prueba más de esta afirmación es el hecho de que el primero de los hexosafosfatos que aparecen en la fotosíntesis es el éster fructosa 1-6 difosfato, que es precisamente el último que aparece antes de la división de la hexosa en la glicolisis.

Es un hecho ya demostrado que el principal mecanismo bioquímico de la respiración es el ciclo tricarbóxico de Krebs. La fotosíntesis y la respiración están relacionadas entre sí según el siguiente esquema, tomado de Calvin (3):

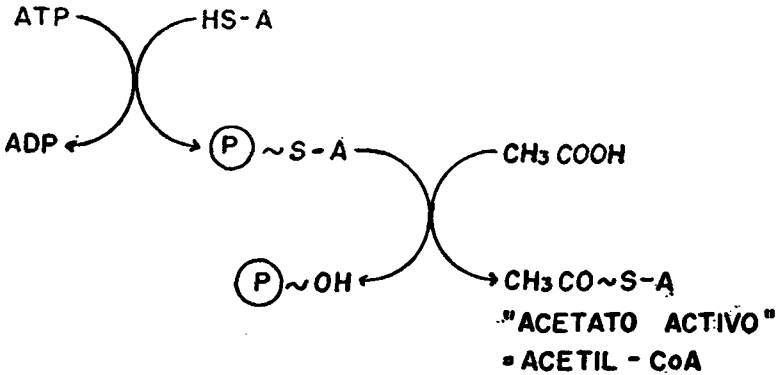
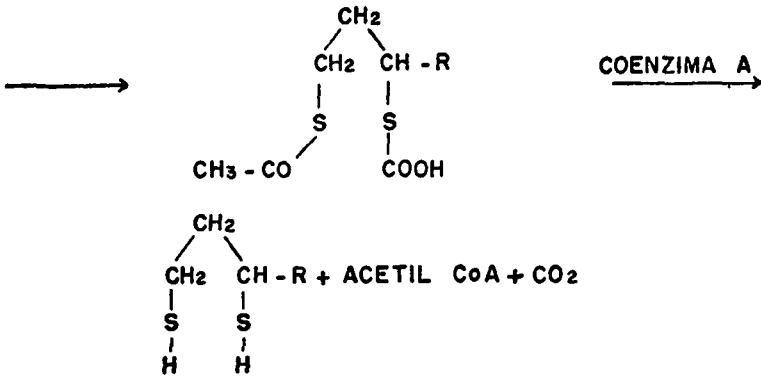
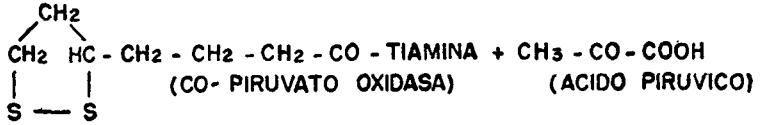


Pero, ¿cómo es utilizada la energía luminosa absorbida por la molécula de clorofila? Esta pregunta nos lleva inmediata-

mente al encuentro de dos de los más importantes descubrimientos recientes y nos da una idea más clara de las relaciones entre la respiración y la fotosíntesis. En el curso de esta última, junto con el ácido fosfoglicérico, uno de los productos que más intensa y rápidamente aparecen es el ácido málico; éste pasa por reacciones de óxido-reducción perfectamente demostradas desde los trabajos iniciales de Szent Györgyi (4), a oxaloacético, el cual, al unirse con una unidad de dos carbonos proveniente del pirúvico, sintetiza el ácido cítrico, iniciándose así el ciclo de Krebs.



Esta reacción, que es la que ha sido demostrada como "alimentadora" del ciclo respiratorio (5), se lleva a efecto en la siguiente forma:



Así entramos por primera vez en contacto con una de las coenzimas del metabolismo, formado por dos de las vitaminas. La primera de estas dos vitaminas ha sido recientemente sintetizada por Jukes y col. (6, 7, 8, 9), quienes le han dado el nombre de "ácido tióctico", ya que contiene azufre y ocho carbonos. Esta misma vitamina corresponde a las anteriores denominaciones de "protógeno A", de Kidder y Dewey en 1944

(10); "ácido lipoico", de Reed (11), y aun de "ácido leucoico" (12). Es de un interés muy grande el hecho de que, aun cuando ejerce una función tan importante en las reacciones de la fotosíntesis, fué extraído, por Jukes y sus colaboradores, del hígado (100 toneladas de hígado produjeron 50 mgr. de ácido tióctico); lo cual podría ser una nueva prueba indirecta de la universalidad del ciclo de Krebs como ciclo respiratorio celular (13). En estas reacciones propuestas por Calvin, la acción de la mezcla "ácido tióctico" - tiamina sería muy similar a la de la "enzima condensadora" de Ochoa (12), que permite la activación de la coenzima A.

Existen pruebas de que el ácido tióctico es una verdadera vitamina, ya que su descubrimiento fué debido a que George y Cain (14) habían observado que existía una substancia necesaria para que el *St. faecalis* produjera la decarboxilación del pirúvico y para el crecimiento de la *tetrahymena gelei* (10). Esta substancia favorece el crecimiento de los microorganismos utilizados para el ensayo de la B₁₂.

Resumiendo, la energía lumínica adquirida por la clorofila de la planta sirve para activar el enlace -S-S- del ácido tióctico, el cual, en conjunción con la tiamina, descompone el ácido pirúvico en CH₃CO y COOH, los cuales se unen como está indicado en la fig. 6. El acetil pasa a la coenzima A, quedando ésta acetilada, para luego pasar su acetilo al oxaloacético, iniciando así el ciclo de Krebs (Calvin).

En esta forma queda así estudiado el papel biológico de la primera vitamina que nos hemos encontrado en el curso del metabolismo general: el ácido tióctico.

En este ligero resumen de la fotosíntesis hemos visto aparecer una coenzima, la coenzima A, que desempeña un papel de enorme importancia en el metabolismo aeróbico.

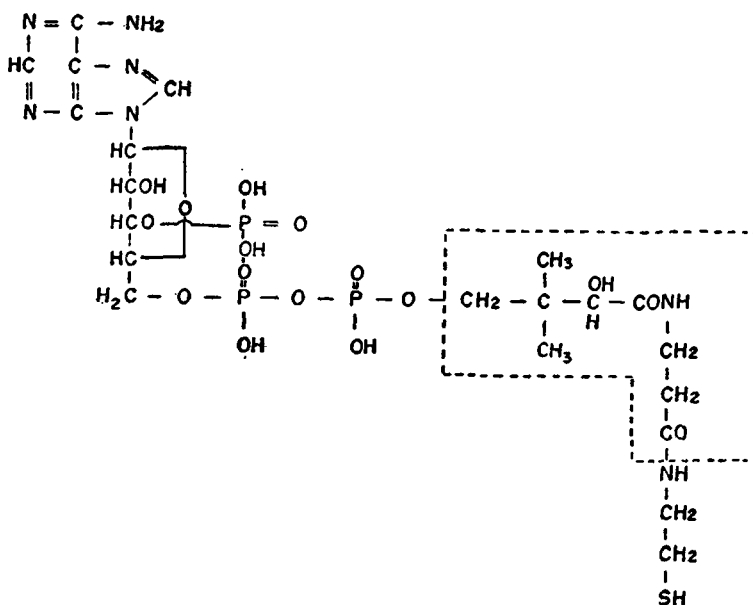
Como hemos venido observando, la reacción que inicia el ciclo tricarboxílico es la condensación del ácido oxaloacético con una unidad dicarboxílica denominada "acetil", la cual proviene del ácido pirúvico decarboxilado. Se había pensado que el ácido acético podría formarse en el curso del metabolismo, a partir del pirúvico, y que, una vez formado, podría reaccionar directamente con el oxaloacético, pero no se pudo obtener ninguna prueba de esta reacción y más bien aparecieron muchas demostraciones de que el ácido acético no aparecía como tal.

Por tanto, debía aparecer esta unidad de dos carbonos, a la cual se llamó acetilo, en forma activa para poder ser transportada hacia el oxaloacético. A esta unidad se le llama ahora acetilfosfato. Ya existía evidencia de que esta forma activa de acetil podía aparecer, derivándose del metabolismo glucídico vía ácido pirúvico, y del graso vía ácido acetoacético.

Nachmanson y Machado, en 1943 (15), habían hecho la observación de que para la formación de la acetilcolina, a partir de la colina, el acetil se activaba por combinación con el P del ATP. Posteriormente se vió que este mismo modo de activación con ATP era necesario para la acetilación de algunas aminas aromáticas (16) y para la formación del ácido acetoacético (17). Lipmann (18) encontró una coenzima necesaria para las acetilaciones biológicas. Sus primeros estudios demostraron la necesidad de esta coenzima para la acetilación de las sulfonamidas y posteriormente se ha ido viendo la casi universalidad de su presencia, ya que se ha demostrado ser la primera alimentadora del ciclo de Krebs. El mismo Lipmann le dió el nombre de coenzima A. El hecho de que esta coenzima estuviera relacionada con la síntesis del ácido cítrico fué demostrada por Novelli y Lipmann (19) y posteriormente por Stern y Ochoa (20) al lograr la síntesis del ácido cítrico a partir del oxaloacético, acetato y ATP. También vieron que la presencia de la CoA era necesaria para que se llevara a efecto la reacción.

Los estudios sobre la estructura de la coenzima A han aclarado mucho el conocimiento de su mecanismo de acción. Ya desde el descubrimiento de esta coenzima, Lipmann se había dado cuenta de que el ácido pantoténico entraba en su composición, junto con radicales fosfóricos (18). Posteriormente, Lipmann y sus colaboradores (21) observaron que, además de estos dos radicales, existía otro que contenía un compuesto de azufre, el cual debía estar unido al pantotenato.

Más tarde, Snell y col. (22) demostraron que este compuesto era la beta mercaptoetil-amina. Lynen y sus colaboradores (23), en Alemania, han logrado aislar la coenzima A cristalizada, demostrando que su grupo activo es el sulfhidrilo. Es decir que la CoA actuaría como un transportador de acetil debido a la presencia en su molécula del grupo -SH.

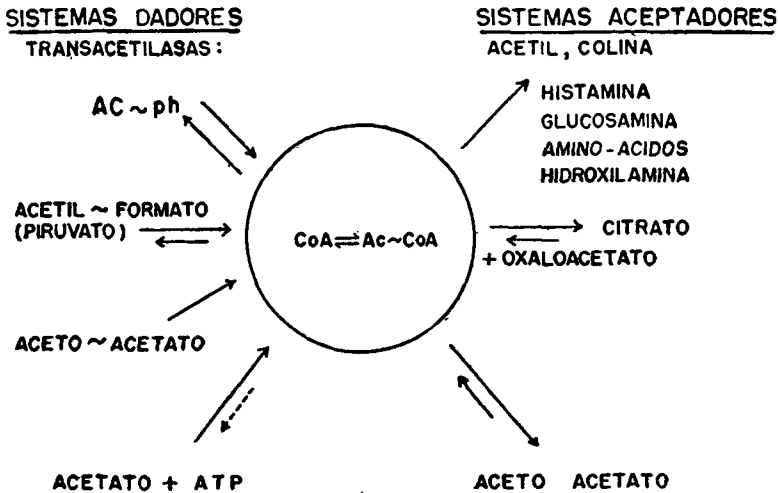


Como se ve, el potencial óxido-reductor del SH permite su unión con el radical acetil. La presencia del fosfato confirma la opinión, primeramente emitida por Nachmanson y Machado, de la necesidad de un radical acetilfosfato para la síntesis de la acetilcolina e indica la importancia de este radical, del CoA, en el metabolismo.

Aun cuando el principal papel de la CoA es el de alimentar el ciclo tricarboxílico de Krebs, ella no es más que una coenzima de dos sistemas enzimáticos colocados entre el pirúvico y el ácido oxaloacético. El primero de estos sistemas es el de las transacetilasas, un ejemplo del cual es el propuesto por Calvin, que ya hemos estudiado con cierto detalle al hablar de la fotosíntesis, y en el cual desempeñan papel funcional los SH del ácido tióctico.

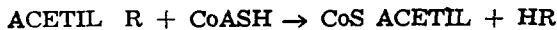
El otro es el de las acetocinasas, que permiten el paso del acetil hacia sustanciasceptoras como el oxaloacético (para formar cítrico), la colina, etc.

Lipmann y col. (24) proponen el siguiente esquema para explicar las funciones de la CoA.

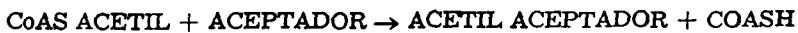


Las funciones de esta coenzima son resumidas por estos mismos autores (24) en la siguiente forma:

- 1) La carga de los grupos SH de la coenzima A con los grupos acetil provenientes de numerosos sistemas dadores de acetil, a los cuales se llama transacetilasas y que catalizan la reacción reversible.



- 2) La función transportadora de la CoA, moviéndose entre la transacetilasa y la acetokinasa, aceptando y dando grupos acetil respectivamente.
- 3) El traspaso de los grupos acetil a enzimas específicas aceptadoras llamadas acetocinasas, que catalizan la reacción.



Recientemente se ha demostrado la necesidad de la presencia del ATP para que se produzca la reacción, lo cual se explica por la necesidad de la presencia de P. rico en energía de la molécula de CoA.

Así vemos cómo el ácido pantoténico, una de las vitaminas del complejo B, forma parte de una de las coenzimas de mayor importancia biológica.

Después de los históricos trabajos de Pasteur (27), en los cuales demostró la necesidad de la presencia de la levadura

y del fósforo para la fermentación, es necesario recordar también los célebres trabajos de los Buchner (28) al demostrar la acción fermentativa del jugo prensado de levadura, y posteriormente los de Harden y Young en 1904 al demostrar que este mismo jugo se podía dividir en: "apozimasa" (no dializable) y "cozimasa" (dializable), que después se llamaron coenzimas y apoenzimas, respectivamente, ninguna de las cuales tiene acción por separado. Abre un gran capítulo de la bioquímica el célebre descubrimiento de O. Meyerhoff (29) al demostrar que extractos tisulares, tales como los obtenidos de músculos de rana, riñón, cerebro y aun otros tejidos de mamíferos, pueden provocar la fermentación cuando se mezclan con la apoenzima de la levadura; lo cual quiere decir, con toda probabilidad, que estos extractos tisulares contienen una sustancia idéntica a la coenzima de levadura.

Von Euler y Myrbäck (30) fueron los que le dieron el nombre de cosimasa, que luego se transformó en "coenzima", puesto que actúa en conjunto con la zimasa fermentativa productora del alcohol.

En 1911, Neuberg y col. (25) encontraron en la levadura una enzima capaz de provocar la decarboxilación del ácido pirúvico; poco tiempo después observaron que era capaz de provocar el mismo efecto ante diversos cetoácidos, por lo cual le dieron el nombre de carboxilasa.

Fué sólo en 1937 que Lohman y Shuster (25) encontraron que la porción termoestable (coenzima) de esta misma era el pirofosfato de tiamina. Ya Pi Suñer (26) había observado un aumento de ácido pirúvico en la sangre de animales con carencia de tiamina.

Sin embargo, la carboxilasa sólo se ha encontrado en el reino vegetal, pues nunca se ha logrado aislar de tejidos animales. El descubrimiento del ácido tióctico en el hígado y la sugerencia de Calvin de que este ácido actúe conjuntamente con la tiamina parece aclarar, hasta cierto punto, el mecanismo de acción de esta última, que tan obscuro ha estado en el metabolismo general; aun cuando ya se sabía que en los animales privados de tiamina el metabolismo de la glucosa no puede pasar del estadio de ácido pirúvico.

A pesar de todo, este mecanismo de decarboxilación oxidativa del ácido pirúvico y también de otros cetoácidos no se ha aclarado del todo. Se pensó que se trataba de un meca-

nismo de transporte de hidrógeno, ya que sería lógico pensar que la tiamina actuaría en esta forma, por una reducción reversible del N. cuaternario del anillo tiazólico o por su transformación en un derivado de función tiólica, abriéndose el anillo tiazólico. Ambas eventualidades son imposibles de efectuar *in vivo*, ya que dan lugar a compuestos totalmente inactivos o bien porque se efectúan en forma demasiado lenta para actuar en cadena enzimática.

Que esta cocarboxilasa actúa también en la recarboxilación del pirúvico ha sido discutido. Sin embargo, en el animal carente de tiamina, el tejido nervioso necesita a la vez de pirofosfato de tiamina y de un ácido carboxílico de cuatro carbonos.

Dada la importancia del ciclo de Krebs, podemos decir que quizás el papel principal de la tiamina, además del de producir una molécula de CO_2 procedente del pirúvico, consiste en la producción de radicales de dos carbonos que permiten la formación del ácido oxaloacético y, por tanto, alimentan el ciclo de Krebs. Ya hemos visto algo de esto cuando estudiamos la hipótesis de Calvin.

Por todas estas razones, la acción decarboxilante de la tiamina tiene influencia en casi todo el metabolismo intermedio, ya que muchas reacciones están acopladas con esta reacción (entre otras, el ciclo de Krebs).

La energía liberada por la separación del CO_2 del ácido pirúvico puede ser utilizada en la síntesis del ATP, de cuyo papel en los transportes de energía no podemos ocuparnos aquí, pero que puede considerarse como uno de los grandes descubrimientos de la bioquímica del cuarto decenio del siglo veinte. Por tanto, la tiamina, como coenzima, tiene una acción indirecta en todas las reacciones energéticas de fosforilización (paso de glúcidos a lípidos, síntesis de acetilcolina, síntesis del glucógeno, contracción muscular, etc.).

De enorme interés también, y al mismo tiempo bastante bien estudiadas, son las coenzimas que contienen ácido nicotínico.

Son tan conocidos los trabajos sobre estas coenzimas que no nos detendremos mucho en su estudio. La coenzima I (CoI) fué aislada por Warburg y Christian (31) de los glóbulos rojos, encontrando que estaba compuesta por una molécula de ácido adenílico y una molécula de un ribonucleótido de la

nicotinamida; puede formarse por la acción de una enzima que une el ribonucleótido de la nicotinamida con el ATP (ácido adenil trifosfórico). La coenzima II (CoII) se forma por la adición a la CoI de una molécula de fosfato proveniente del ATP.

El mecanismo íntimo de acción de estas coenzimas (como miembros de la cadena de óxido-reducción biológica) se debe a la capacidad de reducirse y oxidarse (por pérdida de 2H) que tiene el anillo piridínico.

En términos generales, estas coenzimas actúan como transportadores de H., recibiendo sus 2H del sistema ácido láctico \rightleftharpoons dehidrogenasa del ácido láctico.

Estos 2H pasan luego al citocromo c, si se añade al sistema una citocromo-oxidasa; es decir que las coenzimas del ácido nicotínico están situadas (en la cadena de óxido-reducción) antes de las flavoproteínas. Todo esto nos indica que estos nucleótidos de la piridina actúan como transportadores de H. entre diversas dehidrogenasas.

Estas dehidrogenasas son sumamente específicas, es decir, que aquellas en cuya reacción interviene una de las coenzimas no puede intervenir la otra por más que su similitud de composición sea muy estrecha. Por esta razón es que las diversas dehidrogenasas que reaccionan con ellas pueden ser divididas en "CoI y CoII específicas".

Sin embargo, la gran cantidad de reacciones en las cuales intervienen estas dos coenzimas indica la gran importancia que tienen estos "nucleótidos de la piridina" en el metabolismo. Nos limitaremos a señalar algunas de las más importantes, indicando su especificidad para cada una de las dos coenzimas, sin entrar en detalles que nos obligarían a estudiar detenidamente casi todo el metabolismo general.

ACIDO LACTICO \rightleftharpoons ACIDO PIRUVICO	LACTICODEHIDRASA - CODEHIDRASA I
ACIDO MALICO \rightleftharpoons ACIDO OXALACETICO	MALICODEHIDRASA - CODEHIDRASA I
FOSFOGLICERALDEHIDO \rightleftharpoons ACIDO DIFOSFOGLICERICO	TRIOSAFOSFATO DEHIDRASA - CODEHIDRASA I
GLUCOSA \rightleftharpoons ACIDO GLUCONICO	GLUCOSA DEHIDRASA - CODEHIDRASA I o II
ACIDO ISOCITRICO \rightleftharpoons ACIDO OXALOSUCCINICO	ISOCITRICODEHIDRASA -
(DECARBOXILADO EN EL ACIDO α CETOGLUTARICO)	CODEHIDRASA II
ACIDO GLUTAMICO \rightleftharpoons ACIDO α - CETOGLUTARICO (+ NH ₃)	GLUTAMODEHIDRASA - CODEHIDRASA I o II
ACIDO β - HIDROXIBUTIRICO \rightleftharpoons ACIDO ACETILACETICO	HIDROXIBUTIRICODEHIDRASA - CODEHIDRASA I

Esta pequeña enumeración nos indica la influencia de estos derivados del ácido nicotínico sobre las diversas fases del metabolismo. Probablemente, los otros efectos encontrados, sobre los cuales ejercen acción, son solamente secundarios a éstos,

que deben ser considerados como principales. De las relaciones entre el triptófano y el ácido nicotínico no podemos ocuparnos aquí debido a la amplitud del tema que estamos tratando; sin embargo, diremos que es posible que las acciones de esta vitamina en la hematopoyesis y en el tratamiento de cierto tipo de anemias podrían ser explicadas por sus relaciones íntimas con el triptófano (32). Es sabido que la transformación del triptófano en ácido nicotínico es controlada por la piridoxina, pero de este efecto nos ocuparemos más adelante y sólo hemos querido hacer mención de este hecho para resaltar la íntima relación de todas estas coenzimas de orden vitamínico, tanto en la bioquímica pura como en la terapéutica clínica.

Ya hace algún tiempo publicamos algunas observaciones con respecto a este tema (33), de tal manera que tampoco nos detendremos mucho en la revisión de los derivados de la riboflavina, que con el nombre de flavoproteínas desempeñan un importantísimo papel como coenzimas de diversos mecanismos metabólicos de óxido-reducción. Nos limitaremos a señalar que se debe a los estudios de Warburg (34) el aislamiento del llamado, por el mismo autor, "fermento amarillo". Kuhn y colaboradores (35) y Karrer y colaboradores (36), casi simultáneamente, lograron demostrar la presencia de derivados de la aloxazina en su constitución; se demostró posteriormente que esto se debía a la presencia de la riboflavina que había sido aislada por el mismo Kuhn de lo que para aquella época se pensaba que era el complejo B₂ (37).

En general, las flavoproteínas son de dos tipos: en el primero de ellas la coenzima consiste solamente de un mononucleótido de la flavina, mientras que en el otro es un dinucleótido de la adenina y de la flavina.

El mononucleótido se forma por la acción de una enzima recientemente descubierta, denominada "flavokinasa", que actúa sobre el ATP y la riboflavina; mientras que los otros flavonucleótidos son formados por la unión de este mononucleótido con el ATP, con pérdida de un radical fosfórico.

Estas flavoproteínas actúan por la facilidad que tiene el núcleo de la aloxazina de oxidarse y reducirse.

En general, estas coenzimas sirven de transportadores del H. entre el substrato y una oxidasa, la cual, a su vez, trae el O. molecular "activado" que va a servir como aceptador del H. Quizás las más importantes de las flavoproteínas sirven como

transportadoras de H. entre los substratos reducidos y el citocromo *c*. Sin embargo, hay que hacer notar que solamente una de estas flavoproteínas se sabe exactamente que puede reaccionar directamente con el citocromo *c* y, por tanto, como dice Baldwin (38), nuestro conocimiento de los mecanismos de respiración celular no está todavía completo.

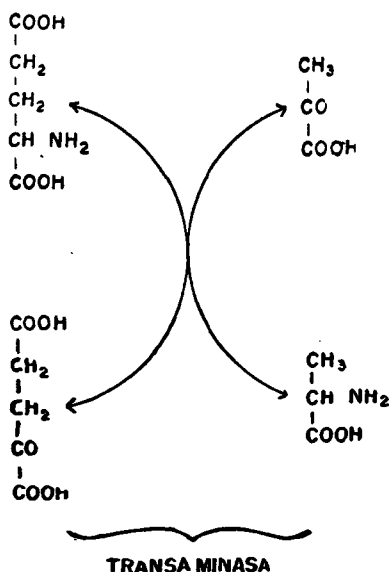
Los principales substratos reducidos, con los cuales van a reaccionar estas flavoproteínas para servir de transportadores de H. entre ellos y los citocromos, son las CoI y CoII; por eso pueden clasificarse como CoI y CoII específicas. En este grupo entran las llamadas diaforasas: la diaforasa I, que sirve de intermedio entre la CoI y los citocromos *a* y *b*, cuyo sistema se ha encontrado principalmente en las células del pulmón, bazo, nervios, testículos, glándulas salivares, tejidos embrionarios y tumorales; y la diaforasa II, que sirve de intermedio entre la CoII y el citocromo *c*. Sin embargo, no todos los autores están de acuerdo en que estas diaforasas actúan directamente entre las coenzimas I y II y los citocromos, ya que Slater ha encontrado un "factor" que permite la reacción entre la diaforasa I y el citocromo *c* directamente (38).

Otras de las flavoproteínas intervienen en el catabolismo de los aminoácidos; así, la D-aminoácidoxidasas, que cataliza la desaminación de los D-aminoácidos, cuyo papel biológico no está muy claro, y la L-aminooxidasas, que cataliza la desaminación de los L-aminoácidos. La xantonooxidasas es sumamente específica aun entre las bases púricas, y sirve para catalizar el paso de hipoxantina a xantina y de xantina a ácido úrico.

Todo este corto resumen nos da una idea general de la importancia de la riboflavina y sus derivados en el metabolismo general.

En orden de ideas nos corresponde estudiar el papel de la piridoxina en el metabolismo. Hemos visto que varias de las flavoproteínas provocan la desaminación de algunos aminoácidos. Recientemente se ha estudiado, con mucha intensidad, un mecanismo de transferencia de NH_2 , que es de una importancia capital en el metabolismo proteico, pues parece permitir la interconversión y la síntesis de casi todos los aminoácidos. Hasta el momento actual, se han estudiado alrededor de 22 aminoácidos en este sentido. Estos aminoácidos sufren primero desaminación (como la producida por las de-

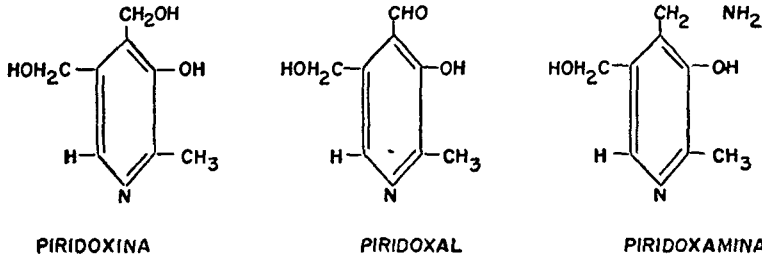
aminasas del tipo de las flavoproteínas) y su NH_2 pasa a otro resto metabólico, tal como los producidos en el curso del metabolismo glúcido, formándose un nuevo aminoácido. Los principales agentes en esta serie de reacciones son: el ácido alfa-ceto-glutárico, un aminoácido cualquiera y una enzima (a la cual se denomina actualmente transaminasa y no aminoforasa como anteriormente); la coenzima de esta transaminasa es el fosfato de piridoxal, que parece ser una de las formas activas de la piridoxina. La figura muestra el tipo de esta reacción de transaminación, la cual fué sugerida por primera vez por Braunstein.



La sospecha de que la piridoxina no era el solo agente natural capaz de tener acción de vitamina B₆ se debió a que ensayos microbiológicos para determinar esta acción vitamínica con *St. faecalis* mostraron valores demasiado altos, lo cual quería decir que debía existir otra substancia o substancias que tenían acción vitamínica.

Posteriormente se vió que estas substancias aparecían en la orina, así como también se observó que la piridoxina, en sí, no era el factor limitante del crecimiento bacteriano. Se observó que estos factores aparecían cuando se autoclavizaba la piridoxina con el cultivo, lo cual llevó a los autores a uti-

lizar otros métodos para transformar la piridoxina en compuestos más activos. Se obtuvieron dos sustancias, una con un radical aldehído, al cual se le dió el nombre de piridoxal, y otra con radical amina, al cual se denominó piridoxamina (39), los cuales eran muy activos para el crecimiento de bacterias y animales.



Posteriormente se demostró que tanto la forma amina como la forma aldehídica podían formar parte de las coenzimas de las decarboxilasas; asimismo se vió que sólo podían actuar cuando estaban fosforiladas en la posición 5. De tal manera que estas dos formas de la piridoxina son coenzimas de decarboxilación de diversos aminoácidos (40, 41).

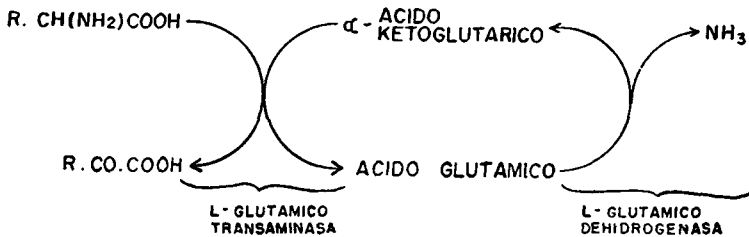
Al mismo tiempo, estas mismas sustancias sirven como factores de crecimiento de muchas bacterias productoras de ácido láctico, en cuyo caso son más activas que la piridoxina sola, como hemos visto anteriormente.

El hecho de que las bacterias productoras de ácido láctico que se utilizaron para el aislamiento de las formas activas de la piridoxina podían crecer en presencia de D-alanina hizo pensar que este aminoácido podía servir como precursor de la vitamina (42). Sin embargo, estas bacterias no producían decarboxilación de la tirosina ni provocaban transaminación a menos que se les añadiera pequeñas cantidades de fosfato de piridoxal (43), lo que hacía imposible esa afirmación. Posteriormente se demostró que la D-alanina era un metabolito esencial para el crecimiento de este tipo de bacterias y que la B₆ era necesaria para su síntesis, ya que esta coenzima permitía el paso de la L-alanina a D-alanina, la cual era necesaria para el crecimiento bacteriano (39), es decir, provocaba un fenómeno de racemización.

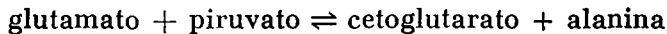
La presencia del fosfato de piridoxal como coenzima es necesaria para la decarboxilación de: arginina, ornitina, lisina,

histidina, fenilalanina, dehidroxifenilalanina y del ácido glutámico. Este mecanismo es de una importancia metabólica capital, ya que al provocar estas decarboxilaciones aparecen aminas de una gran acción farmacodinámica, las "biogénes aminas" de Guggenheim.

Al mezclar en autoclave el piridoxal con un medio que contenía aminoácidos se vió que se transformaba en una sustancia idéntica a la piridoxamina (44), especialmente con el ácido glutámico, de tal manera que:



- A) piridoxal + glutamato \rightleftharpoons piridoxamina + cetoglutarato, y que el pirúvico, mezclado con la piridoxamina, regeneraba el piridoxal + alanina.
- B) piridoxamina + piruvato \rightleftharpoons piridoxal + alanina, de tal manera que si se suman las dos reacciones se obtiene una verdadera transdeaminación, pudiendo escribirse la reacción:



la cual es una verdadera transdeaminación catalizada con la B_6 como coenzima.

Estas experiencias quedan perfectamente demostradas con los cultivos bacterianos. Si a estos cultivos se les administran todos los L-aminoácidos y la D-alanina, crecen bien sin necesidad de B_6 . Si a este tipo de cultivo se le suprime uno de los aminoácidos y se le sustituye por el cetoácido correspondiente, no hay crecimiento sino cuando se suplementa con B_6 . Lo cual demuestra que esta vitamina es necesaria para la transformación del cetoácido en el aminoácido correspondiente y que esta transformación se hace por transaminación (39). Los únicos aminoácidos que no sufren transaminación por adición de B_6 son la serina y la cisteína. La primera libera NH_3 y ácido

pirúvico, mientras que la segunda libera H_2S , NH_3 y ácido pirúvico. Posteriormente se demostró que en la constitución de la dehidrasa de una mutante del *E. coli* entra el fosfato de piridoxal (46) y que la desulfurasa de la cisteína tiene al fosfato de piridoxal como coenzima (47).

Por tanto, las funciones de la B_6 como coenzima pueden resumirse en: decarboxilación, transaminación, racemización, deshidratación de la serina, desulfidrización de la cisteína y probablemente entra en los mecanismos de síntesis de aminoácidos no esenciales.

Otra de las vitaminas que desempeñan un papel importante en la enzimología es el ácido paraaminobenzoico.

La importancia biológica del ácido para-aminobenzoico proviene de las investigaciones de Woods (48) al demostrar la inhibición ejercida por esta sustancia sobre la acción bacteriostática de las sulfonamidas. Estos trabajos de Woods son de una importancia capital no solamente para la bioquímica, sino también para la farmacología general, ya que de ellos se desprende toda la teoría moderna del mecanismo de acción de las drogas por inhibición por competencia, ya que la acción de numerosísimas drogas, y aun de metabolitos, se debe a la sustitución, en las cadenas metabólicas, de estas sustancias por metabolitos de constitución química similar, pero que no pueden ejercer el mismo efecto, impidiendo, por tanto, la acción de aquéllos.

Estos trabajos tuvieron como consecuencia directa el atribuir al APB una función en el metabolismo bacteriano, función que ha sido confirmada para gran número de microbios.

Es muy probable que la principal, si no la única, acción del ácido paraaminobenzoico sea la de formar parte en la constitución química del ácido fólico y de sustancias relacionadas con él, las cuales son eminentemente metabolitos esenciales no sólo para los microorganismos, sino que su necesidad es probablemente universal para las células. Por tanto, por lo menos para gran número de microorganismos, es casi seguro que esta síntesis del ácido fólico por el APB sea la función más importante de esta vitamina. Así, trabajos recientes han demostrado que la inhibición del crecimiento bacteriano, producido por las sulfonamidas, se debe a una inhibición del ácido fólico. Las cepas bacterianas incapaces de sintetizar ácido fólico y que, por tanto, lo necesitan prefer-

mado, son insensibles a las sulfonamidas; mientras que las que necesitan de él y pueden sintetizarlo son sensibles, pero esta sensibilidad desaparece cuando se les administra el ácido fólico o el para-aminobenzoico.

Sin embargo, estas relaciones entre las dos vitaminas no son tan sencillas y claras como parecen; por ejemplo, los síndromes de carencia de ambos son diferentes en los mamíferos; es muy posible que esto se deba a ciertas diferencias entre ambas sustancias en su acción formadora de coenzimas, ya que, como afirma Woods (49), no está del todo claro el conocimiento de las coenzimas que contienen ácido fólico.

Hemos visto durante el estudio de la coenzima A que esta substancia permite el movimiento metabólico del acetyl, es decir, de una molécula orgánica que posee dos carbonos. El ácido fólico y, por tanto, también el PAB tienen como función primordial el movimiento metabólico de residuos que contienen un solo C.; así, Shive y sus colaboradores (50) fueron los primeros en lanzar esta hipótesis, en conexión con el posible papel enzimático del ácido fólico en la síntesis de las purinas.

Actualmente se admite, después de estos trabajos de Shive, que el ácido fólico actúa como coenzima en la síntesis de la timina, que es una base pirimídica constituyente esencial de los ácidos nucleicos y que, según Aschkenazy (51), permitiría, por tanto, la síntesis de constituyentes esenciales del eritrocito. Asimismo, el ácido folínico, que veremos inmediatamente, participa también en la interconversión de la timina en timidina y de los desoxiribósidos de muchas otras bases nucleicas, tales como la citosina, guanina, adenina e hipoxantina (52), que son constituyentes esenciales de los desoxinucleótidos.

Siempre que el ácido fólico actúa como coenzima en una reacción bioquímica, se encuentra como transportador de una unidad de monocarbono. Así, se ha demostrado su papel como catalizador en el paso de glicina a serina, de homocisteína a metionina, y en la misma formación de las bases púricas. Sin embargo, existen otras reacciones en las cuales no se conoce muy bien su papel. Hay evidencia cierta de que este ácido fólico no solamente es un transportador pasivo de las unidades de carbono, sino que también debe ser un activador del sustrato. Es posible que active el grupo metilo tanto de la colina como de la metionina en las reacciones de transmeti-

lación. Sin embargo, hay que hacer notar que la constitución química de la coenzima de la cual forma parte el ácido fólico no está clara todavía.

Por otra parte, desde 1948, Sauberlich y Baumann (53) encontraron que el *leuconostoc citrovorum* no crecía en un medio en el cual existían todos los aminoácidos necesarios y vitaminas conocidas, pero que la adición al medio de pequeñas cantidades de extracto hepático o de levadura permitía un crecimiento perfecto. Posteriormente vieron que este mismo microorganismo podía crecer bien si se le administraban grandes dosis de ácido fólico o cantidades normales de timidina. Este hecho trajo como consecuencia la definición de un nuevo agente de crecimiento, al cual se le dió el nombre, por los mismos autores, de "*factor citrovorum*". Evidentemente, este nuevo agente no era el ácido fólico, debido a que solamente podía ser sustituido por éste cuando se administraban cantidades sumamente elevadas de él.

Sin embargo, el mismo Sauberlich (54) observó que las ratas alimentadas con una dieta carente en ácido fólico excretaban muy pequeñas cantidades de *F. citrovorum* en la orina, pero que cuando se suplementaba la dieta con ácido fólico la excreción de *F. citrovorum* aumentaba enormemente. Esta observación y la de Stockstad y Jukes (55) señalaron que químicamente debían ser muy parecidos.

Por otra parte, Shive y col. (56) habían observado que existía una forma natural del ácido fólico que era mucho más activa que éste para la inhibición contra los antifólicos. A esta sustancia se le dió el nombre de "ácido folínico". La identidad de la acción sobre el crecimiento del *F. citrovorum* indicó que probablemente sería idéntico al CF, lo cual fué demostrado posteriormente.

Asimismo, Gordon y col. (57) habían preparado una forma de ácido fólico con un grupo formil en la posición 10, el cual poseía las mismas propiedades, tanto del folínico como del *citrovorum*. Posteriormente, fué demostrado que esos productos eran idénticos al sintético, es decir, que eran el ácido formilpteroil-glutámico, o sea el formil - ácido fólico.

Todas estas relaciones tanto químicas como microbiológicas indican la íntima relación entre esta sustancia y el ácido fólico. Desde el punto de vista bioquímico se piensa actualmente que antes de que el ácido fólico pueda ejercer sus fun-

ciones catalíticas, las células deben transformarlo en CF, y que este CF es la forma activa del fólico o está relacionada muy íntimamente con él. Welch y Nichol (58) han presentado evidencia de una enzima existente en el hígado que transforma el fólico en CF; parece ser que la presencia de ácido ascórbico es necesaria para este paso metabólico, lo cual aclararía una de las funciones de esta vitamina C que tan oscuras están aún.

Según Jukes (58), el ácido ascórbico serviría para catalizar el paso de ácido fólico a su forma 5, 6, 7, 8 tetrahidro fólica, la cual pasaría a factor citrovorum por la adición de un grupo formil que provendría del ácido fórmico o de la serina.

El reconocimiento de que el CF es una forma activa del fólico con un radical formil es de un enorme interés para la bioquímica, ya que sirve de apoyo a la idea de que el mecanismo de acción de estos derivados del ácido pteroil-glutámico es en el traspaso de radicales de un solo C.

Con respecto a la vitamina B₁₂, la observación de Jukes (58) de que desde los trabajos iniciales de Minot y Murphy sobre el principio anti-anemia perniciosa, de que uno (el hígado crudo) era efectivo por boca y otro (el extracto inyectable) era efectivo por vía parenteral, se estaba trabajando ya con ácido fólico (efectivo por vía oral) y con B₁₂ (efectivo por vía parenteral), hace pensar que estos dos principios están íntimamente relacionados.

Asimismo, toda la evidencia actual permite afirmar que con toda probabilidad esta vitamina tiene relación directa con el metabolismo de la unidad de monocarbono. Tanto la vitamina B₁₂ como el ácido fólico son necesarios para el crecimiento animal con dietas carentes en metionina. Según Jukes (58), las gallinas sometidas a dietas carentes en B₁₂ muestran aumento del crecimiento cuando se les administra metionina, pero no cuando se les administra homocisteína, lo que quiere decir que la vitamina B₁₂ debe desempeñar cierto papel de importancia en el traspaso del grupo metilo de la metionina.

Por otra parte, Shive (59) afirma que la vitamina B₁₂ desempeña probablemente un papel en la formación de coenzimas del ácido paraaminobenzoico, o quizás su función más importante sea la de introducir unidades de monocarbono en la biosíntesis de la metionina, en la biosíntesis de las purinas, en la interconversión de la glicina en serina y en la biosíntesis de la timina.

Según el mismo autor, la B₁₂ está relacionada más bien con la biosíntesis de la porción del desoxirribósido de la timidina y el ácido fólico con la del de la timina.

Como podemos ver, parece estar claro que tanto el ácido paraaminobenzoico, el pteroilglutámico y las cobalaminas (B₁₂), y, por tanto, sus coenzimas intervienen en el intercambio metabólico de las unidades de un solo carbono, pero de ninguna manera se ha dicho todavía la última palabra. Este problema del intercambio de unidades de un solo carbono es de un gran interés y uno de los problemas de mayor importancia de la bioquímica actual.

RESUMEN

El autor estudia el papel de una serie de vitaminas en el curso del metabolismo general. Observa que numerosas vitaminas deben considerarse como partes de coenzimas de reacciones cadenas enzimáticas del metabolismo general (prótido, lípido y glúcido). Pasa revista a la acción como coenzima de nuevos factores recientemente aislados.

SUMMARY

The author reviews the role of several of the vitamins during the course of general metabolism. Pays attention to the fact that many of the vitamins should be considered as part of coenzymes in enzymatic chains of general metabolism (proteic, lipid and glucidic). Reviews the action as coenzymes of new factors recently isolated.

ZUSAMMENFASSUNG

Der Verfasser gibt eine Übersicht über die Bedeutung einiger Vitamine im allgemeinen Stoffwechsel. Es wird besonders auf die Rolle einiger Vitamine in der Bildung von Coenzymen eingegangen die in Reaktionen des Zwischenstoffwechsels (Eiweiss, Fett, Kohlehydrate) wichtig sind. Auch wird die auf die Beziehungen zwischen einigen neueren Faktoren und Coenzymen eingegangen.

BIBLIOGRAFIA

- (1) Calvin, M., y A. Benson.—*Science* 107, 476 (1948).
- (2) Burk, D.; S. Hendricks, M. Korzenovsky, V. Schocken y O. Warburg.—*Science* 110, 225 (1949).
- (3) Calvin, M., y P. Massini.—*Experientia* 8, 445 (1952).
- (4) Szent György A.—*On Oxidation, Fermentation, Vitamins Health and Disease*.—Williams and Wilkins Co., Baltimore (1939).
- (5) Calvin, M., y P. Massini.—*Loc. cit.*
- (6) Jukes, T. H.—*Conferencia dictada en el I. N. de N. Caracas, febrero 1953.*
- (7) Patterson, E. L.; J. A. Brockman, F. P. Day, J. V. Pierce, M. E. Macchi, C. I. D. Fong, E. I. R. Stockstad y T. H. Jukes.—*Jour. Chem. Soc.* 73, 5.919 (1951).
- (8) Bullock, M. W.; J. A. Brockman, E. L. Patterson, J. V. Pierce y E. L. R. Stockstad.—*Jour. Am. Chem. Soc.* 74, 3.455 (1952).
- (9) Brockman, J. A.; E. L. Stockstad, E. L. Patterson, J. V. Pierce, M. Macchi y F. P. Day.—*Jour. Am. Chem. Soc.* 74, 1.868 (1952).
- (10) Kidder, W., y V. Dewey.—*Biol Bull.* 87, 121 (1944).
- (11) Reed, L. J., y col.—*Science* 114, 93 (1951).
- (12) Ochoa, S.—*Enzymatic Synthesis of citric acid and another reactions of the tricarboxylic acid cycle*.—II Congrès International de Biochimie, Paris (1952).
- (13) Krebs, H. A.—*Place of Tricarboxylic Acid in cell Metabolism*.—II Congrès International de Biochimie, Paris (1952).
- (14) George y Cain, citado por Jukes (6).
- (15) Nachmanson, K., y L. Machado.—*J. Neurophysiol.* 6, 397 (1943).
- (16) Lipmann, F.—*J. Biol. Chem.* 160, 173 (1945).
- (17) Soodak, M., y F. Lipmann.—*J. Biol. Chem.* 191, 377 (1951).
- (18) Lipmann, F.—*Harvey Lectures*, 44, 99 (1950).
- (19) Novelli, G. D., y F. Lipmann.—*Jour. Biol. Chem.* 171, 833 (1947).
- (20) Stern, J. R., y Ochoa, S.—*Jour. Biol. Chem.* 179, 491 (1949).
- (21) Lipmann, F.; A. Kaplan, G. D. Novelli, L. C. Tuttle y P. M. Guirard.—*J. Biol. Chem.* 186, 235 (1950).
- (22) Snell, E. G.; G. M. Brown, V. J. Peters, J. A. Craig, E. L. Wittle, J. E. Moore, V. M. Mc. Glohon y O. D. Bird.—*J. Am. Chem. Soc.* 72, 7.349 (1950).
- (23) Lynen, F.; E. Rischert y L. Rueff.—*Liebigh Ann.* 547, 1 (1951).
- (24) Lipmann, F.; M. E. Jours y G. Black.—II Congrès International de Biochimie.—Symposio sobre el ciclo tricarboxílico. Paris, 1952.

- (25) Lohman y Shuster.—*Biochem. Z.* 294, 188 (1937).
- (26) Pi Suñer, A.—Las anomalías del metabolismo glúcido.
- (27) Valeri Radot, R.—*La vie de Pasteur.*
- (28) Buchner.—*Ber. Chem. Ges.* 35, 2.376 (1902).
- (29) Meyerhof, O.—*Phys. Chem.* 101, 165 (1917).
- (30) Von Euler y Myrbäck. — *Z. Physiol. Chem.* 177, 237 (1928).
- (31) Warburg y Christian.—*Biochem. Z.* 254, 438 (1932).
- (32) Aschkenazy, A.—Donnés actuelles sur le role des proteines dans la formation de cellules sanguines en symposium sur l'hématopoïèse. II Congrès International de Biochimie, Paris (1952).
- (33) Planchart, A.—*Acta Cient. Ven.* 2, 189 (1951).
- (34) Warburg, O., y Christian.—*Naturwis* 20, 688 (1932).
- (35) Kuhn, R., y col.—*Ber. Chem. Ges.* 66, 1.765 (1932).
- (36) Karrer, P., y col.—*Helv. Chem. Acta* 18, 426 (1935).
- (37) Kuhn, P.—*Ber. Chem. Ges.* 68, 1.765 (1953).
- (38) Baldwin, E.—*Dynamic Aspects of Bioch.*, Cambridge Univ. Press, 2nd. Ed. 1952.
- (39) Snell, E. E.—Congrès de Biochimie, Paris (1952).
- (40) Gales, E. F.—*Advances in Enzymology* 6, 1 (1946).
- (41) Bellamy, W. D., y col.—*J. Biol. Chem.* 160, 461 (1945).
- (42) Snell, E. E., y Guirard, B. M.—*Proc. Natl. Acad. Sc. U. S.* 29, 66, (1943).
- (43) Lichstein, H. C.; I. C. Gunsalus y W. W. Umbreit.—*J. Biol. Chem.* 161, 311 (1945).
- (44) Snell, E. E.—*J. Am. Chem. Soc.* 67, 194 (1945), 559 (1951).
- (45) Holden, J. T.; Wildman, R. B., y Snell, E. E.—*J. Biol. Chem.* 191, 559 (1951).
- (46) Metzler, D. E., y E. Snell.—*Fed. Proc.* 11, 258 (1952).
- (47) Kallio, R. E.—*Bact. Proc.*, citado por Snell E. E., Congrès Biochimie. Paris, 1952.
- (48) Woods, D. D.—*Ann. N. Y. Acad. Sc.* 52, 1.199 (1950).
- (49) Woods, D. D.—The functions of folic acid and related growth factors in the metabolism of microorganisms. II Congrès International de Biochimie, Paris (1952).
- (50) Shive, W.—*Ann. N. Y. Acad. Sc.* 52, 1.212 (1950).
- (51) Aschkenazy, A.—II Congrès International Biochimie, Paris (1952).
- (53) Sauberlich, H. E., y C. A. Bauman M.—*J. Biol. Chem.* 176, 165 (1948).
- (54) Sauberlich, H. E.—*J. Biol. Chem.* 181, 467 (1949).
- (55) Broquist, H. P.; Stockstad, E. L. R., y Jukes, T. H.—*J. Biol. Chem.* 185, 399 (1950).
- (56) Bond, T. J., y col.—*J. Am. Chem. Soc.* 61, 3.852 (1949).
- (57) Gordon, M., y col.—*J. Am. Chem. Soc.* 70, 878 (1949).
- (58) Jukes, T. H.—*Fed. Proc.* 12, 626 (1953).
- (59) Shive, W.—*Fed. Proc.* 12, 639 (1953).

LOS 17-CETOSTEROIDES EN TRASTORNOS DEL CRECIMIENTO DE ORIGEN HIPOFISARIO

TESIS DOCTORAL (*)

Raúl Valery Salvatierra

INTRODUCCION

Las últimas décadas de la Historia de la Medicina marcan en su evolución la aparición de una nueva etapa, por el resurgimiento y auge de una de sus ramas, que por la serie de conocimientos que aporta, deslindando cada vez más su importancia básica, podría tomarse como centro de la Medicina moderna: la Endocrinología. A ella dedica sus desvelos un destacado grupo de científicos contemporáneos de Europa y América de justa fama internacional, y les debe sus innumerables progresos actuales.

Entre estos progresos y descubrimientos hay uno tan reciente que todavía no alcanza cuatro lustros de vida: el realizado por Butenandt, Callow, Zimmermann y otros, de los 17-cetosteroides neutros en la orina del hombre normal y su significado como productos resultantes del metabolismo de las hormonas androgénicas; por consecuencia, del funcionamiento normal o patológico de las glándulas que segregan dichas hormonas o que rigen su producción.

Siendo la hipófisis el eje de la actividad de las glándulas endocrinas; siendo el bloque hipotálamo-hipofisario el sol de este sistema sideral endocrino, es obvio que sus trastornos tengan, como una de sus manifestaciones, disfunciones en la

(*) Realizada en el Instituto de Patología Médica y en el Instituto de Endocrinología Experimental del Consejo Superior de Investigaciones Científicas (Madrid). Dirigida por el Prof. Dr. Gregorio Marañón.

actividad hormonal de otras glándulas —suprarrenales y testículos, por ejemplo—, siendo una de esas manifestaciones la alteración de la excreción de los 17-cetosteroides. Por lo tanto, éstos se encontrarán alterados en los trastornos del crecimiento de origen hipofisario.

No queremos ser demasiado optimistas exagerando el valor de los resultados de su determinación, ni demasiado pesimistas infravalorando dichos resultados. Por sí solos no hacen un diagnóstico; pero constituyen un dato más que, unido al conjunto sintomático, radiológico y de otros datos de laboratorio, ayudan en gran parte a formar un criterio del grado de alteración funcional del organismo enfermo, e incluso, en muchos casos, a encontrar el verdadero origen de la afección que hasta ese momento apareciera oscuro.

LOS 17-CETOSTEROIDES

Los compuestos cristalizados obtenidos a partir de los extractos de la corteza suprarrenal y las hormonas sexuales masculinas y femeninas se agrupan bajo el término genérico de *esteroides*. A su vez, los esteroides entran a formar parte de una familia química mucho más amplia, cuya denominación general es la de *esteroles*, en que se incluyen también el colesterol, el estigmasterol, los ácidos biliares, las agluconas de los cardiotónicos (digital, estrofantó), las geninas de los venenos de los sapos y gran número de sustancias afines que se hallan ampliamente distribuidas en los reinos animal y vegetal.

Los esteroles poseen un núcleo químico fundamental denominado *ciclopentanoperhidrofenentreno* o *norestrano*. Esta sustancia es un hidrocarburo policíclico saturado, compuesto por átomos de hidrógeno y carbono agrupados estereoquímicamente en cuatro anillos carentes de enlaces dobles (fig. 1).

Todos los esteroides aislados a partir de la corteza suprarrenal poseen uno o dos grupos metílicos en sustitución de los átomos de hidrógeno correspondientes a los carbonos 10 y 13, dando origen a varios hidrocarburos, tres de los cuales, el *estrano*, el *androstano* y el *etiocolano* (fig. 2) pueden considerarse como precursores directos de los esteroides corticales. La mitad de los veintiocho esteroides aislados de la corteza suprarrenal tienen las valencias del núcleo policíclico total-

mente saturadas con átomos de hidrógeno o funciones cetónicas y alcohólicas. La otra mitad es capaz de admitir nuevos átomos de hidrógeno u otros radicales. Los primeros no presentan enlaces dobles en sus anillos; los segundos tienen uno o más.

Normalmente se eliminan con la orina diversos esteroides que resultan del metabolismo de las hormonas corticales, gonadales y placentarias. Gran parte de ellos posee un radical cetónico (=O) en el átomo C-17 y se designan con el nombre de 17-cetosteroides. Este término se debe a Callow (1939), quien en esa fecha aisló el esteroisómero de la androsterona: el eticolano-3(α)-ol-17-ona. Este hecho fué confirmado por Dorfmann (1940). Por otra parte, se encuentra en la orina también la dehidroisoandrosterona (Callow, 1939), en pequeñas cantidades, siendo más elevada en la orina de los eunucos (Callow y Callow, 1940). Esto haría pensar en su origen cortical y no gonadal. Según Dorfmann (1941), la isoandrosterona aumenta después de la administración de propionato de testosterona, pero también se la encuentra en las hiperplasias de la corteza suprarrenal (Butler y Marion, 1938), y en orinas normales (Pearlman, 1940).

Según los conocimientos actuales, no son verdaderas hormonas, sino sustancias resultantes del metabolismo androgénico que tienen origen en las glándulas suprarrenales y en las gonadas. Su secreción total indicaría aproximadamente la actividad de ambas glándulas, que a su vez se encuentran bajo la dirección de la hipófisis. De esta manera, los trastornos funcionales hipofisarios se reflejarán también en el metabolismo de los 17-cetosteroides. La mayoría de los autores admite hoy que las dos terceras partes de los 17-cetosteroides encontrados en la orina provienen de las suprarrenales y la otra tercera parte de las células de Leydig de los testículos.

Los esteroides córticosuprarrenales se clasifican en tres grandes grupos, de acuerdo a su actividad fisiológica:

- 1) Unos tienen efecto predominante en el equilibrio electrolítico; son esteroides que carecen de oxígeno en el undécimo carbono de su estructura y reciben el nombre de mineralocorticoides. Presiden el metabolismo inorgánico.

- 2) Otros intervienen en el metabolismo intermediario de las proteínas y carbohidratos. Son los esteroides oxigenados

en el undécimo carbono de su estructura; se denominan glucocorticoides y presiden el metabolismo orgánico.

3) El tercer grupo tiene efecto anabólico y androgénico, de estructura química semejante a la testosterona; tienen un grupo cetónico en el carbono décimoséptimo y una molécula de oxígeno en el undécimo carbono; son esteroides con actividad sexual y son llamados 17-cetosteroides.

Aunque destinados a la eliminación y por eso se encuentran los 17-cetosteroides normalmente en la orina, hay ciertos indicios bioquímicos que tienden a demostrar que desempeñan un papel en la síntesis de los esteroides mismos; quizás recorran un ciclo metabólico análogo al de los pigmentos biliares.

Gallagher (1945), en base de las investigaciones de Callow y Callow (1940), Dorfmann (1941), Pearlman (1940) y otros, cree que la testosterona se metabolizaría en el organismo masculino, o por lo menos en parte, de acuerdo con el esquema de la figura 3.

La determinación química de los 17-cetosteroides iniciada por Zimmermann (1935) ha sido precedida de la investigación biológica de las hormonas esteroideas. En efecto, son conocidos los experimentos hechos por Berthod (1849) en testículos de gallo, repetidos por Steinach (1910). En Chicago, Koch y Moor aplican por primera vez extracto de células testiculares y encuentran el mismo efecto sobre el crecimiento de la cresta de gallo, notando Pezard (1918) que el crecimiento de la cresta está en proporción cuantitativa directa a la cantidad de extracto testicular aplicado.

Más tarde, Funk y Lowe encuentran sustancias androgénicas en la sangre y en la orina, continuando estos experimentos Gallagher, Laqueur, Freud y Fremary, aportando nuevos datos.

Pero quien logró la primera determinación de los esteroides en la orina fué Butenandt (1934); se trataba de la androsterona y de la dehidrosoandrosterona. En los años 1934 y 1935, Ruzicka y Wettstein (Zurich) consiguieron la síntesis de la androsterona y sus isómeros: isoandrosterona y etiocolanona. Luego, en 1939, Callow consigue aislar la isoandrosterona y la etiocolano-3(α)-ol-17-ona de la orina de personas normales. Más tarde, Pearlman (1940), Dobriner y colaboradores (1944), Mason y Keller (1945), Dingemans y col. (1946), Huis in't

Veld, Hartogh, Katz y otros autores logran aislar otros 17-cetosteroides en la orina de personas sanas y enfermas.

De acuerdo con los resultados de las investigaciones cromatográficas de Dingemans y col. (1946), se encontrarían en la orina del hombre normal dos grandes grupos de 17-cetosteroides; los componentes de uno de ellos poseen una agrupación fenólica: son fenolesteroides o 17-cetosteroides ácidos y el prototipo de los mismos viene representado por la estrona. Otro grupo más numeroso, sin agrupación fenólica, son los 17-cetosteroides neutros, de los cuales la androsterona es uno de los más importantes. A este grupo pertenecen los primeros que fueron aislados en la orina: androsterona (Butenandt, 1934, y Callow, 1939), isoandrosterona (Pearlman, 1940) androsterona-17 (Dobriner, 1944), eticolano-3(α)-ol-17-ona (Callow, 1939) y dehidroisoandrosterona (Butenandt y col., 1935, y Callow, 1938).

Los 17-cetosteroides neutros (no fenólicos) se dividen además en fracciones Alfa y Beta, según la posición del 3-hidroxilo (fig. 4).

Para Pasqualini, los alfa-17-cetosteroides procederían tanto del testículo como de la corteza suprarrenal, formando el 80% de la eliminación total, mientras que los beta-17-cetosteroides provienen totalmente de las suprarrenales, siendo el 20% restante.

Hasta los momentos actuales han sido aislados y demostrados en la orina del hombre normal unos diez diferentes 17-cetosteroides alfa y beta; unos con función androgénica y otros inactivos.

Los alfa-17-cetosteroides son:

1. Androsterona (andrógeno).
2. Etiocolano-3(α)-ol-17-ona (inactivo).
3. Androstano-3(α), 11 (β)-diol-17-ona (andrógeno).
4. Etiocolano-3(α), 11 (β)-diol-17-ona (inactivo).
5. Androstano-3, 17-diona (andrógeno).
6. Etiocolano-3, 17-diona (inactivo).
7. Δ^4 -androsteno-3, 17-diona (andrógeno).
8. Etiocolano-3(α)-ol-11, 17-diona (inactivo).

Los beta-17-cetosteroides son:

1. Dehidroisoandrosterona (andrógeno).
2. Isoandrosterona (andrógeno).

Desde el punto de vista de la actividad hormonal, los 17-cetosteroides pueden dividirse en estrogénicos, androgénicos e inactivos. Los 17-cetosteroides estrogénicos corresponden a los fenolesteroides (17-cetosteroides ácidos); y los 17-cetosteroides androgénicos e inactivos corresponden en su totalidad a los 17-cetosteroides neutros.

En el diagnóstico de las alteraciones funcionales de la corteza suprarrenal interesa casi en exclusivo el estudio de los 17-cetosteroides neutros. Según datos recientes, aproximadamente $\frac{3}{8}$ de los 17-cetosteroides neutros encontrados en la orina proceden del metabolismo de la testosterona, mientras que los $\frac{5}{8}$ restantes derivan de las hormonas corticales. Por ello, la excreción urinaria es bastante más elevada en el varón que en la hembra.

No se sabe de fijo el número y composición química de todos los 17-cetosteroides presentes en la orina. Desde el punto de vista cuantitativo, los más importantes son la androsterona y el eticolano-3(α)-ol-17-ona; los restantes se encuentran normalmente en una proporción más exigua, aun cuando su excreción puede hallarse bastante aumentada en casos de tumores corticales dotados de actividad funcional.

METABOLISMO NORMAL DE LOS 17-CETOSTEROIDES

La orina, sea de varón o de hembra, es androgénica, o sea, que posee propiedades masculinizantes, demostrables tanto por la presencia de los 17-cetosteroides como por ensayos biológicos. Los andrógenos aparecen en la orina, en parte bajo forma biológicamente inactiva, o bien son propiedades androgénicas claras; pueden ser liberados por medio de hidrólisis ácida.

La hormona androgénica extraída en la orina difiere en cierto modo de la extraída de los testículos. La hormona androgénica testicular es la testosterona y de su metabolismo se derivan 17-cetosteroides que se encuentran en la orina (Gallagher, 1945, fig. 3). En cambio, la hormona androgénica urinaria es la androsterona principalmente; y la androsterona es un cuerpo esteroideo que se encuentra dentro de los 17-cetosteroides de la orina.

Los esteroides son del grupo de la colessterina. Existe una cierta analogía química entre la colessterina, los ácidos bilia-

res, la testosterona, la progesterona, los corticoides, la vitamina D, etc.; todos tienen su origen en el ciclopentanoperhidrofenantreno (fig. 1); la testosterona se parece a la progesterona y ésta a la androsterona, que es un 17-cetosteroido.

Estas hormonas forman parte del metabolismo de los compuestos del grupo de la colesteroína. Es decir, a la larga, todos son derivados de una substancia base común. La colesteroína penetra en el organismo por medio de la alimentación, incorporándose a la circulación sanguínea después de determinadas transformaciones en el hígado, en forma de "esteroides básicos". Estos son utilizados por distintas glándulas productoras de hormonas esteroideas: corteza suprarrenal, testículos, ovarios, etc. En las glándulas respectivas se convierten en las substancias específicas de cada una de ellas. Los esteroides y sus productos intermedios van hacia su desintegración o hacia su retirada de la circulación.

La desintegración se lleva a cabo sobre todo en el hígado, donde en parte se transforman en ácidos biliares, eliminándose en esa forma por la bilis; en parte se convierten en 17-cetosteroides, verificándose su eliminación por el riñón. Por lo tanto, el hígado desempeña la función desintegradora y el riñón la función eliminadora de los 17-cetosteroides.

DETERMINACION DE LOS 17-CETOSTEROIDES

Los 17-cetosteroides reaccionan con el metadinitrobenzoceno en solución alcalina, produciendo una substancia cromógena característica. Esta reacción fué estudiada inicialmente por Zimmermann y aplicada a la determinación de los 17-cetosteroides urinarios por Callow y col.

Zimmermann (1935) vió que las substancias provistas de un grupo metilénico activo, especialmente el $-CO-H_2-$, producen un color rojo en presencia de un álcali y del metadinitrobenzoceno. Este grupo se encuentra no sólo en el anillo D de la androsterona y otros metabolitos de la testosterona, sino también en la estrona. No obstante, las diversas modificaciones de esta prueba diferencian el testosteroide cetónico de los derivados foliculoides cetónicos, ya que es posible separar los 17-cetosteroides fenólicos de los no fenólicos (Oesting y Webster, 1938; Callow y otros, 1930). Los 17-cetosteroides fenólicos ácidos pueden eliminarse lavando con álcalis y los 17-cetoste-

roides neutros restantes representan primariamente productos de degradación de la testosterona. Sin embargo, la especificidad de las determinaciones colorimétricas de los 17-cetosteroides no es muy grande y los resultados obtenidos con ellas sólo tiene valor comparados con otros datos clínicos y de laboratorio.

Se han descrito numerosas técnicas en las que varían la cantidad de orina empleada, el método de hidrólisis y extracción, y las proporciones de los reactivos que se emplean en la valoración final. En general, los métodos propuestos para la determinación de los 17-cetosteroides pueden ser clasificados en tres grupos:

1º Métodos físicos: determinación polarográfica.

2º Métodos biológicos: medida del crecimiento de la cresta del gallo castrado.

3º Métodos químicos: a base de reacciones colorimétricas.

Estas reacciones son apropiadas para la determinación de los 17-cetosteroides neutros, a pesar de algunos inconvenientes, como es, por ejemplo, la gran sensibilidad de la reacción: en el Instituto de Endocrinología Experimental se comprobó desviación en los resultados de la reacción, únicamente porque en otro lugar del mismo laboratorio se trabajaba con reactivos fenólicos.

En el Instituto de Endocrinología Experimental, donde se han llevado a cabo las determinaciones de 17-cetosteroides, base de este trabajo, el método empleado es el de Marenzi y Braegger, que, a nuestro juicio, es el más práctico y corto, y, por lo tanto, de mayor utilidad clínica. Además, en su eficacia y confianza en nada difiere de otros métodos.

El método de Marenzi y Braegger puede dividirse en tres tiempos:

1º Hidrólisis.

2º Extracción.

3º Caracterización.

El modo de proceder es el siguiente:

Se toma la orina total de 24 horas y se la guarda en sitio frío para evitar la fermentación. El mismo efecto se consigue añadiendo unas gotas de toluol o de formaldehido. De la cantidad total de orina, que se mide cuidadosamente, se recoge una muestra de 5 cc. que nos bastarán para determinar los 17-cetosteroides totales de la orina.

Primera etapa: Hidrólisis.—Es una hidrólisis clorhídrica para liberar los 17-cetosteroides conjugados, ya que gran parte de ellos se encuentran en la orina en esta forma, como ésteres glucorónicos o como ésteres del ácido sulfúrico; sin hidrólisis pueden extraerse en muy poca cantidad. Hay que añadir a la orina algún ácido y calentarla. Para una recuperación total de los 17-cetosteroides hace falta acudir a una hidrólisis fuerte; pero ésta, a su vez, tiene el inconveniente de formar artefactos y hasta puede transformar un esteroide en otro; por ejemplo, un 21-cetosteroide en 17-cetosteroide, o bien una hormona de acción progestógena en otra de acción andrógena.

Entonces, a los 5 cc. de orina tomados se añaden 1,5 cc. de ácido clorhídrico, calentando a continuación a una temperatura de 80-85° C. en baño de aceite, durante 10 minutos. Inmediatamente se enfría con rapidez en baño de agua fría corriente.

Segunda etapa: Extracción.—Es una extracción etérea. Para esto, al producto obtenido en la etapa anterior se añaden 25 cc. de éter en matraces de decantación, agitándose la mezcla durante 30 segundos. Se deja decantar, eliminándose la capa inferior, acuosa, que no contiene 17-cetosteroides. A continuación, para separar los 17-cetosteroides ácidos (fenólicos) de los nuevos neutros (no fenólicos) se hace un lavado con álcalis, procediendo así: en la capa etérea que quedó en el matraz de decantación se añaden 10 cc. de sosa cáustica al 10%; se agita durante 30 segundos y se decanta, eliminándose, como en la fase anterior, la capa inferior. Los 17-cetosteroides neutros restantes representan primariamente productos de desintegración de las hormonas androgénicas (testoides).

Luego se hacen tres lavados sucesivos con agua bidestilada, añadiendo 10 cc. de ésta cada vez, agitando en cada operación durante 30 segundos. Entonces, como en las operaciones anteriores, se decanta siempre, eliminándose la capa inferior.

Terminada esta operación, se añaden 1 ó 2 pequeños cristales de sulfato sódico anhidro para eliminar las posibles gotas de agua que hayan quedado dentro del matraz de decantación.

El extracto etéreo restante se vierte en un pequeño tubo de ensayos ancho, llevándose a un baño maría a temperatura de 45° C., dejándose allí hasta obtener evaporación completa.

Tercera etapa: Caracterización.—Mediante la reacción de Zimmermann con el metadinitrobenceno. Al residuo seco obtenido en la etapa anterior se añaden 1,6 cc. de metadinitrobenceno al 1%, más 1,2 cc. de potasa 8N; se mezcla bien todo ello y se coloca en baño maría a temperatura de 25: C. durante 20 minutos. Luego añadimos 4 cc. de alcohol de 75: . Ya tenemos los 17-cetosteroides listos para ser determinados en el colorímetro.

De esta manera se obtiene el número de transmisión y mediante unas operaciones en la tabla patrón, trazada a base de dehidrosoandrosterona, obtenemos la cifra de los 17-cetosteroides por 1.000 cc. de orina. Multiplicando la cifra así obtenida por la cantidad de orina recogida en 24 horas, obtendremos la cifra total de los 17-cetosteroides neutros, expresados en miligramos por 24 horas (mg./24 h.).

Para valorar correctamente los resultados obtenidos no debe olvidarse que la reacción de Zimmermann no es específica para los 17-cetosteroides, sino que por ella se determinan además los 20-cetosteroides que aparecen en la orina hacia la segunda mitad del embarazo; además, no pueden eliminarse los "artefactos", compuestos que aparecen en la orina por la hidrólisis por los ácidos inorgánicos, cuya formación no se puede impedir.

Además, los 17-cetosteroides no sólo reflejan el metabolismo androgénico, sino también el de otras hormonas esteroideas, punto éste muy poco conocido del metabolismo de los cetosteroides.

Sin embargo, según afirma la mayoría de los autores, no se puede quitar a la determinación de los 17-cetosteroides la importancia que tiene como indicadora del metabolismo de los esteroides y, por ende, del funcionalismo fisiológico o patológico de algunas glándulas endocrinas.

VALOR CLINICO DE LOS 17-CETOSTEROIDES

Los 17-cetosteroides urinarios constituyen un índice de la actividad hormonal de los testículos y de la corteza suprarrenal; una ínfima proporción de los mismos, de acuerdo con Friedgood, procede de los ovarios, pero desde el punto de vista clínico este tercer origen carece de toda importancia.

Desde que fueron descubiertos en la orina, muchos han sido los autores que han seguido su investigación, determinando los

valores normales de eliminación y siguiendo sus variaciones en multitud de enfermedades, así como en estados fisiológicos especiales.

El mismo Zimmermann siguió el curso de las variaciones en su eliminación, tras diferentes causas patógenas, encontrando los resultados expresados en la tabla 1.

Numerosos investigadores han publicado los resultados normales de los 17-cetosteroides urinarios por ellos encontrados. Así, Cañadell da para el hombre adulto normal las cifras de 12 a 18 mg./24 h. (valor medio, 15 mg./24 h.); para la mujer, la excreción oscila entre 6 y 12 mg./24 h. (valor medio, 9 mg./24 h.). Para los niños, la excreción normal de los 17-cetosteroides guarda una cierta relación con su masa corporal y con la edad; hasta los 5 años se eliminan de 0,5 a 2 mg./24 h.; después de los 5 y hasta los 10 años, la eliminación puede alcanzar hasta 4 mg./24 h., y a partir de esta edad comienza un aumento progresivo hasta llegar a los valores del adulto, poco después de completada la pubertad. En el recién nacido, la cetosteroiduria es más elevada, guardando relación el fenómeno con la hiperplasia fisiológica de la zona transitoria.

Según Talbot y col. (1940), los valores promedios de la eliminación diaria de los 17-cetosteroides son los siguientes: 1,3 mg./24 h. en niños de 4 a 7 años de edad; 4 mg./24 h. en niños de 7 a 12 años; 8,2 mg./24 h. en niños de 12 a 15 años; en hombres de más de 15 años, la eliminación sería de 15 mg./24 h. Para Fraser y col. (1941), es de 13,8 mg./24 h. entre los 20 y 40 años de edad.

Soskin da como cifra media normal diaria para el hombre adulto 8 a 18 mg./24 h., y de 5 a 15 mg./24 h. para la mujer adulta normal. Por debajo de los 20 y por encima de los 40 años, las cifras medias disminuyen progresivamente. En los niños menores de 7 años, la excreción media normal es alrededor de 1,5 mg./24 h. A partir de esta edad hay aumento gradual hasta alcanzar valores de la edad adulta.

Para Wilkins, la excreción normal diaria del hombre adulto es de 8 a 22 mg./24 h., con un promedio de 14 mg./24 h. De ellos, 9 mg. se cree que provengan de las suprarrenales y los otros 5 mg., de los testículos. Los niños menores de 8 años tienen una excreción normal pequeña, o no la tienen. De los 8 a los 15 años de edad, aproximadamente, hay una

Excreción de 17-cetosteroides neutros por la orina

AUMENTADA

DISMINUIDA

A.—Primariamente condicionada por:

Hiperfunción

Hipofunción

1º: de la corteza suprarrenal;

- | | |
|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"> — Pubertad precoz (sólo ciertas formas). — Pseudohermafroditismo femenino. — Hirsutismo y virilismo. — Síndrome de Cushing adrenocortical. | <ul style="list-style-type: none"> — Insuficiencia suprarrenal. — Enfermedad de Addison. |
|---|--|

2º: de las gonadas;

- | | |
|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"> — Pubertad precoz por tumores del testículo. | <ul style="list-style-type: none"> — Castración. |
|--|---|

B.—Secundariamente condicionada por:

Hiperfunción

Hipofunción

1º: de la hipófisis;

- | | |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> — Acromegalia. | <ul style="list-style-type: none"> — Infantilismo hipofisario. — Caquexia de Simmonds. |
|--|--|

2º: de otras glándulas de secreción interna;

- | | |
|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> — Embarazo (sólo aumento inicial moderado). | <ul style="list-style-type: none"> — Distrofia adiposogenital. — Eunucoidismo. — Ginecomastia. — Mixedema. — Diabetes. |
|---|---|

3º: por fenómenos alérgicos;

- | | |
|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"> — Artritis reumática. | <ul style="list-style-type: none"> — Asma grave. — Gota. |
|---|--|

4º: por fenómenos no específicos;

- | | |
|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"> — Esfuerzo. — Trauma agudo; operaciones grandes. — Factores meteorotropos. | <ul style="list-style-type: none"> — Tranquilidad; noche. — Hambre. — Enfermedades consuntivas crónicas. |
|--|---|

Tabla I

EXCRECION DE 17-CETOSTEROIDES NEUTROS POR LA ORINA
(de Zimmermann, W.; "Die 17-ketosteroide")

elevación gradual en su eliminación. Los niños mayores tienden a excretar más que las niñas de edad correspondiente.

Según Cuyler (1942), el máximo de eliminación se encontraría entre los 35 y 40 años.

Para Grollmann, la eliminación normal de los 17-cetosteroides en la orina del adulto es de unos 15 mg./24 h.; de éstos, unos 9 mg. derivan de la suprarrenal, y el resto, del testículo.

Las cifras medias normales consideradas en el Instituto de Patología Médica, que dirige el Prof. Dr. Marañón (donde ha sido realizado este trabajo), son las siguientes: desde 1 hasta 15 años de edad, las cifras son iguales para ambos sexos: 0 mg./24 h. para los de 1 año; 1 mg./24 h. para los de 2 años, aumentando progresivamente 0,5 mg./24 h. cada año, hasta llegar a los 14 años (7 mg./24 h.); 8 mg./24 h. a los 15 años y luego cifras diferentes según el sexo: de 8 a 18 mg./24 h. para los hombres de 16 a 40 años; de 6 a 15 mg./24 h. para las mujeres en la misma edad, y de 5 a 12 mg./24 h. para los hombres de más de 40 años (gráfica 1).

Como podemos comprobar, las cifras medias normales dadas por diferentes autores en distintos lugares, son sensiblemente iguales, con pequeñas variaciones insignificantes.

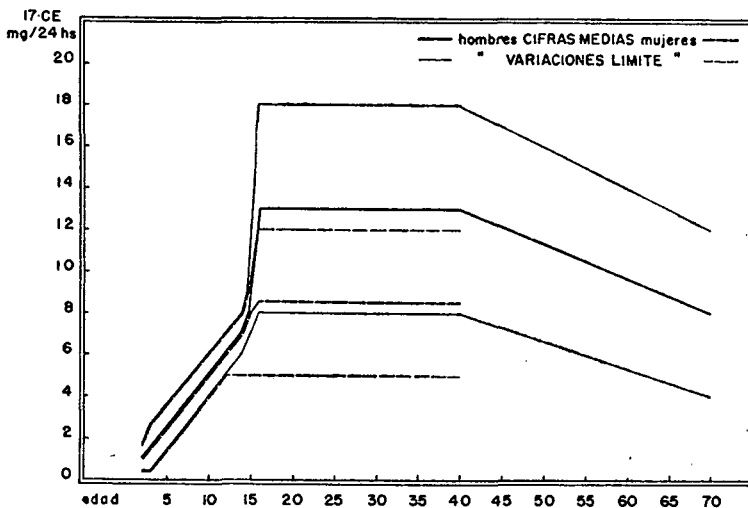
Pasqualini afirma que los alfa-17-cetosteroides proceden tanto del testículo como de la corteza suprarrenal y constituyen el 80% de la eliminación total, en tanto que los beta-17-cetosteroides provienen en su totalidad de la suprarrenal, siendo solamente el 20% de las cifras totales normales, por lo que en muchos casos es conveniente buscar las cifras de las fracciones alfa y beta como diferenciación de lesiones testiculares o suprarrenales.

VARIACIONES NORMALES EN LA ELIMINACION DE LOS 17-CETOSTEROIDES

Como se dijo antes, diferentes autores han estudiado las variaciones en la eliminación de los 17-cetosteroides en estados normales, patológicos y fisiológicos especiales.

Son evidentes los cinco factores que intervienen en el metabolismo de los 17-cetosteroides:

GRAFICA 4



EXCRECIÓN NORMAL DE 17-CE NEUTROS POR LA ORINA
INSTITUTO DE PATOLOGÍA MÉDICA DE MADRID.

- 1º Actividad de las glándulas formadoras de esteroides;
- 2º Función hepática, desintegradora de esteroides;
- 3ª Función renal, eliminadora;
- 4º Sexo; y
- 5º Edad.

Estos dos últimos condicionan en parte la función de las glándulas productoras de esteroides.

En consecuencia, las diferentes variaciones de los factores anteriores se traducirá en modificaciones en la eliminación de los 17-cetosteroides.

Pincus ha estudiado el ritmo diario de la excreción en varones jóvenes, encontrando que el máximo de eliminación ocurre en las horas de la mañana.

Cañadell ha encontrado que en los niños la eliminación varía proporcionalmente, además de la edad, con la masa corporal.

Con respecto de la diuresis, hay división de opiniones entre los diferentes autores: desde los que niegan totalmente la influencia de la diuresis en la eliminación de los 17-cetosteroides, hasta los que admiten indiscutiblemente tal relación,

pasando por los ecléticos, admitiendo tal dependencia para los casos extremos de franca oliguria o marcada poliuria. Porovne, en su tesis doctoral "Los 17-cetosteroides en la diabetes insípida", realizada el pasado año en este mismo Instituto, encontró franca relación entre diuresis alta y eliminación elevada de los 17-cetosteroides; nosotros, en la revisión de casos donde hay trastornos de la diuresis, para la ejecución de este trabajo, hemos encontrado también estrecha relación entre la oliguria o la poliuria y la eliminación baja o alta de los 17-cetosteroides.

Los autores franceses y suizos: Guinet, De Gennes, Laroche, Neukomm y Reymond, sostienen que existe una verdadera, estrecha y directa relación entre el volumen de orina y la eliminación de 17-cetosteroides. Este punto ha sido menos estudiado por autores americanos.

S. Neukomm da una proporción logarítmica entre la diuresis y los 17-cetosteroides, expresada en la siguiente fórmula:

$$\log. T = A \times \log. V$$

en donde: T = 17-cetosteroides en mg./24 h.

A = Coeficiente de proporcionalidad, variable con la edad.

V = Volumen de orina en cc./24 h.

Bongiovani también hizo notar la relación entre el volumen urinario y la cantidad de 17-cetosteroides en determinadas circunstancias. Ha visto que en los casos de marcada oliguria o de clara poliuria varían las cifras de los 17-cetosteroides. Por eso sostiene que las variaciones del volumen de la orina constituyen una objeción seria en la interpretación exacta de la tasa urinaria de los 17-cetosteroides, como "test" para valorar la función de las suprarrenales.

VARIACIONES DE LOS 17-CETOSTEROIDES EN CONDICIONES FISIOLÓGICAS ESPECIALES

Biget ha encontrado un aumento en la eliminación urinaria de los 17-cetosteroides en 4 personas sometidas a una presión atmosférica baja, correspondiente a una altitud de 8.000 metros sobre el nivel del mar.

Durante la menstruación no se han encontrado modificaciones de importancia.

Pincus y Hoagland han intentado adoptar la investigación de los 17-cetosteroides en la orina como "test" de la fatiga muscular y nerviosa, en particular de los aviadores. Hicieron el estudio correspondiente en pilotos varones sanos, de 18 a 25 años de edad, comprobando en sujetos sometidos a determinadas pruebas de fatigabilidad y tensión nerviosa un aumento hasta del 20% en la eliminación de los 17-cetosteroides. Sin embargo, en conjunto, los resultados estadísticos no permiten adoptar este método como índice de fatiga.

En el embarazo, Selye ha encontrado una ligera elevación, pero continua, de la excreción de 17-cetosteroides.

VARIACION DE LOS 17-CETOSTEROIDES EN ESTADOS PATOLOGICOS

Muchos investigadores han estudiado las variaciones que se producen en la eliminación de los 17-cetosteroides en diversos estados patológicos.

Wilkins encontró una disminución en su eliminación en personas bajo un régimen nutricional deficiente.

En condiciones patológicas que implican fenómenos de *shock* era de presumir que la intervención de las suprarrenales acarrearía una variación más o menos acentuada de la eliminación de los 17-cetosteroides. En este sentido son interesantes las investigaciones llevadas a cabo en el Hospital General de Massachussetts (1943) por Cope, Nathanson, Rourke y Wilson en 29 pacientes víctimas del fuego, con quemaduras graves. Los resultados parecen indicar que hay una disminución, a veces repentina, en la eliminación de los 17-cetosteroides durante la segunda semana, cuando comienza el proceso de reabsorción de las lesiones de quemaduras, siempre en ausencia de infecciones secundarias.

Cañadell cita que en la *insuficiencia cortical primaria*, o secundaria, la excreción de 17-cetosteroides está notablemente disminuída, pudiendo llegar a ser nula en la mujer, o llegar sólo a 4 mg./24 h. o menos en el varón. Existe una relación entre el grado de insuficiencia suprarrenal y la excreción de los 17-cetosteroides; los casos más graves corresponden a excreciones más bajas.

En los síndromes hipercorticales, la eliminación de 17-cetosteroides está sensiblemente aumentada, habiéndose llegado a encontrar hasta 500 mg. y aun más en pacientes con tumores hiperfuncionales de la corteza suprarrenal (síndrome adrenogenital).

Wilkins encuentra los valores más bajos y ausencia completa de los 17-cetosteroides en procesos de panhipopituitarismo, acompañados de deficiencia de ambas suprarrenales y gonadas, así como en mujeres addisonianas. En estados de hipogonadismo primario, en los cuales las suprarrenales continúan produciendo andrógenos, la eliminación de los 17-cetosteroides puede no estar muy disminuida. Tales condiciones son la agenesia ovárica y la degeneración hialina de los tubos seminíferos.

Una marcada eliminación de los 17-cetosteroides sugiere un tumor o una hiperplasia suprarrenal. Hay a menudo elevación marcada en el síndrome adrenogenital y una menos marcada en el de Cushing. En casos de hirsutismo en mujeres, son otros signos de virilización; algunas veces se encuentran un poco elevados. En estados de precocidad sexual de tipo constitucional o neurogénico, la excreción de los 17-cetosteroides puede encontrarse en los niveles de los adolescentes o de adultos en edad temprana, pero no sobrepasa esta cifra; mientras, en pseudohermafroditismo o macrogenitosomía acompañados de hiperplasia suprarrenal congénita, la eliminación puede exceder bastante sobre estos límites.

Encuentra además valores bajos de 17-cetosteroides en casos de enanismo hipofisario, de agenesia ovárica, infantilismo hipofisario, eunucoïdismo, tumor virilizante de la suprarrenal, castración y otras lesiones testiculares primarias.

En cambio, encuentra valores superiores a los normales en el síndrome de Cushing, hirsutismo, tumores virilizantes de las suprarrenales, macrogenitosomía precoz, tumores testiculares.

Según Grollman, tras atrofia testicular siguen presentándose una parte considerable de estos 17-cetosteroides; en cambio, llegan a desaparecer en casos de insuficiencia hipofisaria. En la insuficiencia cortical grave descenderían hasta 5 mg. diarios. Por el contrario, están elevados en el síndrome de Cushing y en casos de hiperfunción cortical.

Según Pasqualini, la reducción en el hombre significa dis-

minución de la función testicular o suprarrenal, pero una excreción dentro de los límites normales puede significar una disminución de la actividad intersticial del testículo, con aumento de actividad de la corteza suprarrenal. En estos casos puede ser útil la determinación de los 17-cetosteroides alfa y beta, pues como estos últimos proceden sólo de la suprarrenal, si están aumentados, significa que la actividad de esta última glándula está por encima de lo normal. En la mujer, la disminución significa reducción de la función suprarrenal.

Selye los encuentra elevados en casos de hiperfunción de la corteza suprarrenal, de hirsutismo, tumores testiculares de las células de Leydig, tumores ováricos virilizantes, acromegalia y síndrome de Cushing. Encuentra disminución en los eunucos, enfermedad de Addison, enfermedad de Simmonds, hipertensión, diabetes, mixedema y tirotoxicosis.

Por último, los trabajos de Botelho y Puchol y los de la tesis doctoral de Porovne (1952) los han encontrado elevados en la diabetes insípida.

En general, los diversos autores que han investigado sobre estos puntos han encontrado siempre resultados similares, los que resumimos en la tabla II.

También se han practicado determinaciones de los 17-cetosteroides como índice de aprovechamiento terapéutico o únicamente se han estudiado sus variaciones después de la aplicación de ciertas hormonas; así, Selye ha observado que las gonadotrofinas producen un aumento moderado de su excreción; en cambio, es bastante grande este aumento tras la administración de corticoides, especialmente de desoxicorticosterona, y esto especialmente en los addisonianos.

Soskin encuentra un aumento notable en la eliminación de los 17-cetosteroides tras la administración de ACTH. En cambio, los encuentra reducidos por la administración de testosterona, posiblemente por el efecto inhibitor que esta hormona produce en las suprarrenales del hombre.

Tras la realización de trabajos al efecto, Hamburger y Sprechler encontraron que las sustancias estrogénicas bajan la eliminación de los 17-cetosteroides: la progesterona causó una marcada disminución en un hombre normal; la pregnanolona causó disminución tanto en mujeres como en hombres; los ésteres de la testosterona causaron una ligera baja en dos hombres; y el acetato de cortisona produjo una marcada disminución en un caso.

West, Tyler y Brown encontraron, después de una inyección intravenosa de 162 mg. de testosterona en 25% de albúminas séricas humanas, a un hombre normal de 24 años, altos valores de 17-cetosteroides en la orina dos horas después de la inyección, los cuales bajaron luego rápidamente, sufriendo ligera elevación secundaria entre el 5º y 7º días.

Lederer y Devis refieren cuatro casos de hirsutismo con manifestaciones concomitantes de hipertiroidismo, en los que se encontraron altos niveles de 17-cetosteroides, los cuales regresaron a niveles normales después de inhibir la función anterohipofisaria mediante administración de tiroidina (1951).

Dingemans y Huis in 't Veld observaron que después de una administración prolongada de ACTH la excreción urinaria de los 17-cetosteroides aumentó hasta cierto nivel y después decayó; este aumento es más marcado cuando se administra la misma cantidad de ACTH fraccionada en varias dosis que cuando se da en una sola inyección (1950).

Por último, Kinsell y col. (1951) pudieron observar que la excreción elevada de los 17-cetosteroides después de administrar ACTH es significativamente menor con una dieta rica en grasas que con una normal o elevada en hidratos de carbono, debido seguramente a que una dieta rica en hidratos de carbono acentúa los efectos tóxicos resultantes de la administración de ACTH.

17-CETOSTEROIDES

AUMENTADOS

DISMINUIDOS

EN AMBOS SEXOS:

Acromegalia (?).
 Actividad física intensa.
 Administración de ACTH.
 Idem de corticoides.
 Idem de gonadotrofinas.
 Idem de testosterona (?) (Pasqualini).
 Artritis reumática (?) (Zimmermann).
 Carcinoma de la corteza suprarrenal.
 Diabetes insípida.
 Esfuerzo.
 Espondiloartrosis anquilosante.
 Esquizofrenia.
 Factores meteorotopos.
 Fatiga muscular y nerviosa.
 Hiperplasia de la corteza suprarrenal.
 Hipercorticalismo.
 Iniciación de enfermedades febriles.
 Presión atmosférica baja.
 Seudopubertad precoz.
 Síndrome adrenogenital.
 Síndrome de Cushing.
 Traumatismos y operaciones (inmediato).

Administración de acetato de cortisona.
 Idem de estrógenos en general.
 Idem de metiltestosterona.
 Idem de pregnanolona.
 Idem de tiroidina.
 Anemia.
 Anorexia nerviosa.
 Artritis reumatoide (?) (Zaffarta, Ide y Losada).
 Asma grave.
 Caquexia.
 Carencias alimenticias.
 Cirrosis hepática.
 Convalecencia.
 Diabetes melitus.
 Distrofia muscular pseudomiopática.
 Enanismo hipofisario.
 Enfermedad de Addison.
 Enfermedad de Basedow.
 Enfermedad de Simmonds.
 Enfermedades depauperantes.
 Esclerodactilia.
 Esclerodermia.
 Esclerosis en placa.
 Estados precirróticos.
 Gota.
 Hambre.
 Hepatopatías graves.
 Hipertensión.
 Hipertiroidismo.
 Hipoalimentación.
 Hiposuprarrenalismo.
 Hipotiroidismo.
 Ictiosis.
 Inanición.
 Infantilismo hipofisario.
 Infecciones prolongadas.
 Insuficiencia cortical (primaria o secundaria).
 Insuficiencia hepática.
 Insuficiencia hipofisaria.
 (Concluye en la página siguiente)

Tabla II

VARIACIONES EN ELIMINACION DE LOS 17-CETOSTEROIDES

17-CETOSTEROIDES

AUMENTADOS	DISMINUIDOS
EN AMBOS SEXOS: (Viene de la página anterior)	
<p>Macrogenitosomía precoz. Tumores de las células de Leydig.</p>	<p>Leucemia. Lupus eritematoso. Miotonia distrófica familiar. Mixedema. Nefritis crónica. Panhipopituitarismo. Paraplejía. Polineuritis. Precocidad sexual (?) (Engstrom y Munson). Psicoptías en general. Quemaduras (2ª semana). Senectud. Síndrome de Frölich. Tirotoxicosis. Tranquilidad. Trastornos de la absorción intestinal. Traumatismos y operaciones (convalecencia). Tuberculosis pulmonar crónica (sin afección suprarrenal). Úlcera gástrica.</p>
EN HOMBRES:	
<p>Macrogenitosomía precoz. Tumores de las células de Leydig.</p>	<p>Administración de estrógenos. Idem de progesterona. Idem de testosterona. Degeneración hialina de los tubos seminíferos (poco). Eunucoidismo o castración. Ginecomastia. Impotencia sexual. Seudohermafroditismo masculino. Síndromes hipoandrogénicos.</p>
EN MUJERES:	
<p>Embarazo. Hirsutismo. Seudohermafroditismo femenino. Tumores virilizantes del ovario. Virilismo.</p>	<p>Agenesia ovárica (poco). Castración. Hipogonadismo. Menstruación. Prurito vulvar. Tumor virilizante de la suprarrenal (?) (Wilkins).</p>

Tabla II

VARIACIONES EN ELIMINACION DE LOS 17-CETOSTEROIDES

LOS TRASTORNOS DEL CRECIMIENTO DE ORIGEN HIPOFISARIO

Concepto de crecimiento.—Biológicamente, se entiende por crecimiento la fase de la evolución que comprende desde el momento en que el óvulo recién fecundado empieza a aumentar de tamaño hasta que se cumple el auge de la talla en edad un tanto imprecisa, que generalmente se fija en los 18 años en la mujer y los 20 en el hombre, pero que casi siempre se prolonga más, quizás, hasta los 22 años en la mujer y los 24 en el hombre (Marañón).

En este vasto periodo hay que distinguir dos fases: la intrauterina y la extrauterina, que es la que se comprende en lenguaje clínico y la que nos interesa en el desarrollo de este trabajo, por ser en ella cuando aparecen trastornos causados por alteraciones hipofisarias.

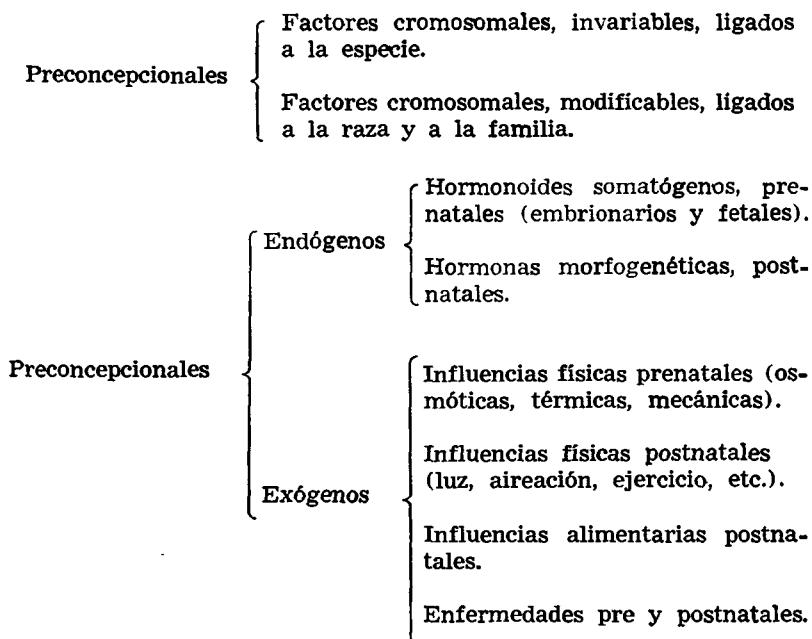
Por medio del crecimiento, el organismo consigue llegar a la talla, el volumen y la forma definitivos, a la vez que adquiere el desarrollo sexual y aparecen las aptitudes físicas, psíquicas y caracterológicas; conjunto que tiende a hacer a cada individuo distinto de los demás.

Siguiendo a Beer, el crecimiento pasa por las tres fases siguientes:

1. a) Formación de protoplasma nuevo.
b) Acumulación de sustancias de sostén y nutrición.
c) Acumulación de agua en los tejidos.
2. a) Aumento de tamaño de las células.
b) Aumento de número de las células (crecimiento auténtico).
c) Aumento del plasma intercelular.
3. a) Aumento del organismo en masa.
b) Aumento especial de ciertas partes del organismo (diferenciación morfológica).

Durante el crecimiento pueden aparecer modificaciones variables, según multitud de circunstancias endógenas, dependientes del tipo constitucional, y exógenas, dependientes de la alimentación, clima vital, grado de salud, etc.

Hay multitud de factores que impulsan, regulan o interceptan el crecimiento. Estos factores reguladores del crecimiento pueden dividirse según el cuadro siguiente:



A veces, una alteración endocrina hipofisaria o tiroidea, que en principio cause una reacción patológica, puede fijarse después con carácter constitucional: así, en países donde hubo epidemia cretínica, hoy sus individuos presentan, dentro de su normalidad, predominio de talla baja; lo mismo ocurre en poblaciones normales que rodean a focos bociosos.

Experimentalmente se ha demostrado que la raza de ratones enanos de tinte plateado posee una pre-hipófisis pequeña, sin células eosinófilas y sin hormona del crecimiento, cuyo extracto no acelera el crecimiento de otros animales; en cambio, los extractos hipofisarios de estos otros animales hacen crecer a los ratones enanos. Esto es calificado como una "deficiencia hipofisaria hereditaria del ratón".

La trayectoria post-concepcional del crecimiento se cumplirá o modificará según sea normal o anormal la influencia de los factores reguladores: endógenos y exógenos. Los endógenos son las influencias hormonales emanadas de las glándulas morfogenéticas: hipófisis, tiroides, gonadas, corteza suprarrenal.

El ciclo del crecimiento ocurre dentro de la primera parte del ciclo vital (concepción a muerte), y se desarrolla según

una curva erizada de ondas, aproximadamente fijas, terminando bruscamente en el momento en que alcanza su madurez la totalidad del desarrollo orgánico. En el "desarrollo natural" del hombre hay seis crisis de intensificación del crecimiento:

- 1ª crisis: primer mes de la gestación.
- 2ª " quinto a sexto mes de la gestación.
- 3ª " semanas que preceden al nacimiento.
- 4ª " primero a segundo año de la vida postnatal (paso de la 1ª a la 2ª infancia).
- 5ª " quinto a séptimo año (comienzo de la 3ª infancia).
- 6ª " 12 a 13 años (comienzo de la pubertad).

GRAFICA 2

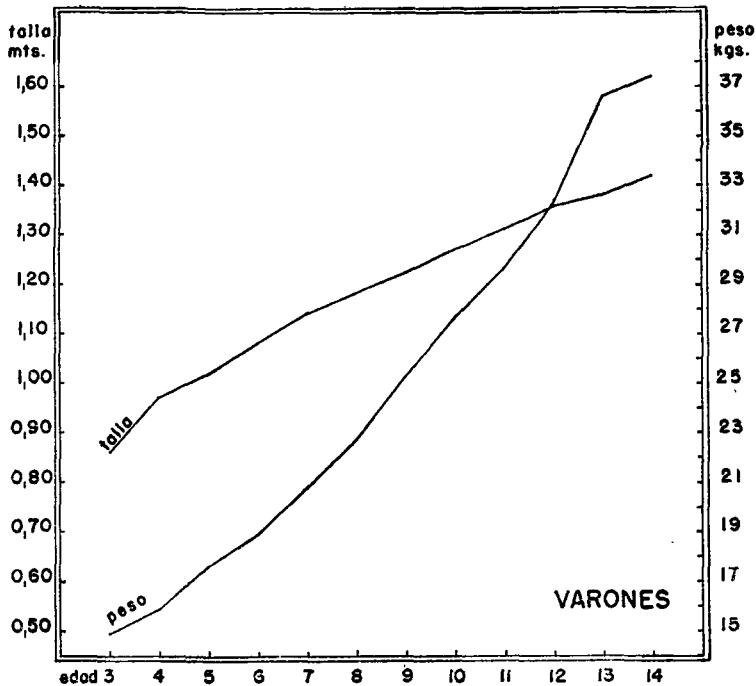


Tabla de peso y talla de los niños madrileños asistentes a las escuelas públicas del Estado, deducida de la observación sobre 8000 niños de ambos sexos. Dr. M. Jiménez Quesada.

Clinicamente puede valorarse el crecimiento normal o anormal de un individuo por comparación a patrones normales. Estos patrones se refieren a la talla, peso (gráficas 2 y 3), desarrollo sexual, examen radiográfico de las zonas de crecimiento de determinadas regiones esqueléticas, incluida la erupción dentaria, y finalmente el desarrollo mental.

GRAFICA 3

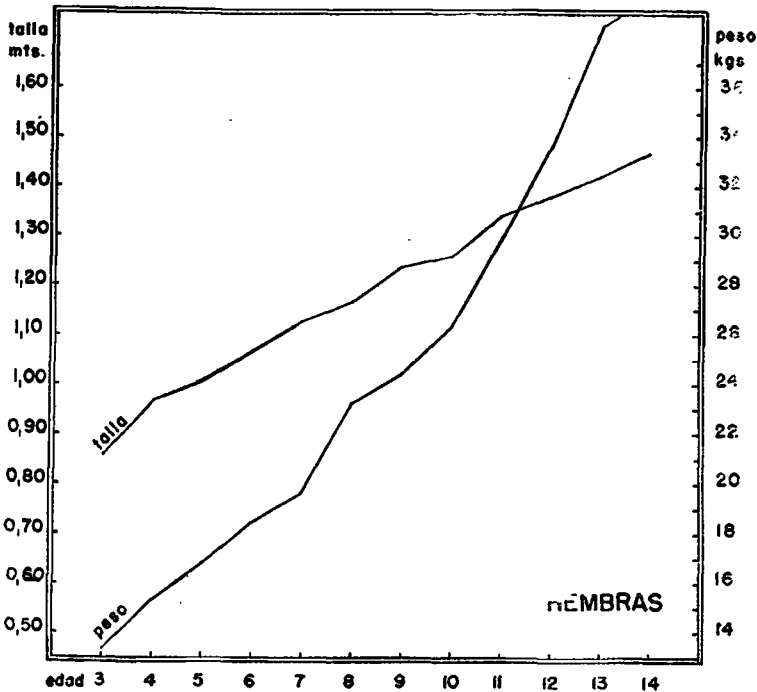


Tabla de peso y talla de los niños madrileños asistiendo a las escuelas públicas del Estado, deducido de la observación sobre 8000 niños de ambos sexos. Dr. M. Jiménez Quesada.

Desde el punto de vista clínico, tiene interés la división del crecimiento en etapas que corresponden, poco más o menos, a las crisis de desarrollo indicadas anteriormente. El criterio clásico considera cuatro períodos:

Primera infancia.—Desde el nacimiento hasta el final de la primera dentición: 0 a 2 ó 2½ años.

Segunda infancia.—Durante la primera dentición: 2 ó 2½ a 5 ó 6 años.

Tercera infancia o edad escolar.—Desde el comienzo de la segunda dentición hasta el comienzo de la pubertad: 5 ó 6 a 12 ó 14 años.

Adolescencia.—Desde la iniciación de la pubertad hasta la terminación del crecimiento: 12 ó 14 a 18 ó 20 años.

De todos los factores que influyen en el crecimiento, el más portante es, sin duda, el hipofisario, mediante la llamada hormona del crecimiento o somatotropa, elaborada en el lóbulo anterior o *pars distalis* de esta glándula, y en relación, probablemente, con las células eosinófilas; es una de las seis que hoy se conocen en la prehipófisis (las otras cinco son: gonadotrofina folicular, gonadotrofina luteínica, lactogénica, tirotrófina y corticotrofina); es insoluble en agua y su constitución es la siguiente:

Caracteres fisicoquímicos de la hormona del crecimiento

(Ly y Evans)

Carbono, %	46,35
Hidrógeno, %	7,07
Azufre, %	1,30
Nitrógeno (Dumas), %	15,65
Nitrógeno (Kjeldahl), %	15,50
N. amínico, %	0,76
N. amídico, %	1,20
Número grupos ácidos por 10 g. proteína	9,80
Número grupos bases por 10 g. proteína	13,40
Tirosina, %	4,30
Triptófano, %	0,92
Cisteína, %	0,00
Cistina, %	2,25
Metionina, %	3,06
Acido glutámico, %	13,40
Peso molecular	44 250
Presión osmótica	44 250
Datos analíticos	43 575
Difusión, viscosidad	39 300
Punto isoelectrico, pH	6,85
Constante difusión, $D_{20}^{\circ} \times 10^7$	7,15

Volumen específico parcial, V_1	0,76
Coefficiente viscosidad, $(\frac{n}{n_0} - 1) \frac{1000}{cv_1}$	7,64
Constante disimétrica (f/f_0)	1,31

Esta hormona produce un verdadero crecimiento, dando lugar a la formación de células nuevas de estructura normal; esta acción se ejerce sobre todos los tejidos del organismo: piel, músculos, vísceras, etc., y principalmente sobre el esqueleto, en los cartílagos epifisarios, a cuya costa se hace la osificación endocondral.

Por la hipofisectomía se disminuye la condrogénesis y después la osteogénesis; en cambio, la administración de la hormona del crecimiento supera la actividad normal de la condrogénesis y osteogénesis. Esta hormona actúa además sobre la osificación periosteal, merced a la cual los huesos crecen en anchura, lo cual rectifica la antigua idea de que esta acción es únicamente regulada por el tiroides. Sobre los huesos craneales, la deficiencia de la hormona de crecimiento produce una inhibición en su desarrollo, desapareciendo los senos frontales y las celdas mastoideas; en el hiperpituitarismo hay aumento craneal debido al crecimiento en espesor de los huesos y el gran desarrollo de los senos y las células mastoideas.

Muchas veces, las alteraciones en hiperfunción o hipofunción de la hipófisis van acompañadas de hiper o hipogenitalismo, quizás por coexistir alteraciones de las hormonas gonadotropas.

La hormona del crecimiento actúa sobre el metabolismo proteico, mas hoy se sabe que también lo hace sobre el graso, hidrocarbonado, hidrico y salino. Asi sabemos que las fases de intenso crecimiento se acompañan de adelgazamiento; y en casos de lesión de hipófisis, la inhibición del crecimiento va unida a una tendencia a la adiposidad. Con respecto a los hidratos de carbono, se ha comprobado la frecuencia de glucosuria en estados hiperpituitarios (acromegalia y gigantismo). Asimismo, Marañón ha comprobado hiperfosforemia en la acromegalia y su disminución en los enanismos e infantilismos.

Además, la hipófisis segrega otras hormonas que excitan la secreción de las demás glándulas morfogenéticas: tiroides, genitales, corteza suprarrenal.

Respecto al tiroides, se sabe que actúa principalmente sobre el metabolismo proteico, siendo esta acción esencialmente catabólica, concluyendo Maraón, así como Martin y Courvoisier, que la hormona tiroidea no es necesaria directamente y por sí sola para el crecimiento esquelético, pero sí para que actúe la hormona de la hipófisis.

Las hormonas gonadales inhiben el desarrollo de la talla; en efecto, el crecimiento esquelético se suspende al madurar el sexo; si la pubertad se acelera, el crecimiento se inhibe y la talla queda exigua; si, por el contrario, la pubertad se retarda, el auge de la estatura continúa hasta fechas anormales. Es lo probable que estas acciones se ejerzan a través de la hipófisis, es decir, que las hormonas gonadales a grandes dosis inhiben la secreción de la hormona del crecimiento, segregándose indefinidamente, en cambio, al faltar el freno gonadal. Las hormonas gonadotropas actúan notoriamente sobre los caracteres sexuales primarios y secundarios.

Las suprarrenales actúan principalmente sobre la madurez sexual, produciendo pubertad precoz en los estados de hiper-corticalismo, y pubertad retrasada y débil en los casos de insuficiencia suprarrenal juvenil. En el sentido de la diferenciación sexual ejerce una acción primitivamente virilógena. Por otra parte, la ausencia o disminución de las hormonas corticales disminuye la secreción de la hormona somatotrópica hipofisaria: en este sentido, la acción de las hormonas corticales sería análoga a la del tiroides.

Respecto al hipotálamo, se ha visto que sus lesiones o alteraciones producen trastornos en el crecimiento, hablándose de centros hipotalámicos de crecimiento, pero las relaciones entre hipófisis o hipotálamo se descubre cada día que son más estrechas y, por lo tanto, estos centros hipotalámicos actuarían por intermedio de la hipófisis.

Sobre otras glándulas a las que se ha atribuido producción de trastornos del crecimiento, como el timo, la epífisis, el páncreas y el bazo, son puntos que no han podido ser aclarados completamente, coincidiendo generalmente los autores de estos trabajos en que, si se producen, siempre hay intervención de la hipófisis.

Clasificación de los trastornos del crecimiento.—Los trastornos del crecimiento pueden ser clasificados como sigue:

- a) Trastornos del crecimiento total: infantilismo; tallas

bajas y enanismo; acondroplasia y otras, discondroosteosis; tallas altas y gigantismo.

- b) Trastornos de la sexualidad: pubertad precoz; pubertad retrasada; intersexualidad.
- c) Trastornos del metabolismo; trastornos del apetito y de la sed; trastornos del peso (obesidad, delgadez); trastornos del metabolismo hidrocarbonado (diabetes, hipoglucemia).
- d) Trastornos del sistema nervioso: encefalopatías congénitas; mongolismo; trastornos psíquicos y del carácter relacionados con el crecimiento.
- e) Anomalías congénitas y trastornos del crecimiento.

Infantilismo.—Entendemos por infantilismo la inhibición en su totalidad del desarrollo del organismo en cualquiera de las etapas de la edad infantil, abarcando la talla, el peso, el desarrollo sexual, el sistema visceral, la psicología, etc. Se diferencia del enanismo en que en éste predomina la cortedad de la talla o es su único síntoma.

Según la fase en que sea inhibido el crecimiento, puede clasificarse el infantilismo como grave si ocurre en la tercera infancia (6 a 12 años), y moderado si es en la adolescencia (12 a 18 años); para este segundo grupo se han propuesto los nombres de *adolescentismo* y *juvenilismo*.

Hoy se consideran algunas variedades clínico-patogénicas del infantilismo: infantilismo transitorio puberal; infantilismo hipofisario; infantilismo tiroideo; infantilismo cretínico; infantilismos neurógenos; infantilismo ovárico primario; infantilismos alimentarios; infantilismos asociados a lesiones viscerales (cardiopatía, lipoidosis, nefropatía, diabetes, enteropatías, esplenopatías, hepatopatías).

Entre ellas, la más frecuente es la forma hipofisaria, descrita por primera vez por Lorain en 1871. En este grupo se pueden considerar tres variedades clínicas:

- 1ª Infantilismo hipofisario puro;
- 2ª Infantilismo con otros síntomas generales o locales hipofisarios; y
- 3ª Los casos con síndrome hipófiso-tiroideo (mixedema hipofisario).

En estos casos de infantilismo de origen hipofisario, la exploración radiográfica de la Silla Turca pone en relieve, en un pequeño número de casos, alteraciones típicas de lesiones hi-

pofisarias tumorales, congénitas, principalmente cráneofaringomas, y en muchas observaciones más, signos de hipoplasia hipofisaria: Silla Turca pequeña, de bordes muy netos, generalmente con tendencia circular, a veces en forma de dedo de guante, y en algunas ocasiones, prolongación de la cavidad en forma de divertículo por debajo de las alas menores del esfenoides; casi siempre hay gran hipoplasia o ausencia de los senos frontales y paranasales, singularmente del esfenoides con la imagen de "esfenoides macizo".

Enanismo.—Por enanismo entendemos la talla anormalmente baja, menor a 1,25 m. como suele aceptarse, siendo generalmente normal el desarrollo de los órganos, de la psicología, etc., del individuo, cosa que lo diferencia del infantilismo.

Se comprenden dentro del enanismo las siguientes modalidades clínicas: retrasos transitorios de la talla; enanismo constitucional; enanismo hipergenital; enanismos con infantilismos; enanismo acondroplásico; enanismo y otras discondroosterosis; enanismo raquítrico; enanismo pódico.

Dentro de la variedad hipergenital, individuos de tallas cortas con pubertad precoz y desarrollo de los caracteres sexuales primarios y secundarios muy vigorosos, pueden considerarse tres factores patógenos esenciales:

- 1º Hipergenitalismo primitivo, constitucional, cromosomal, que son individuos con tallas bajas e hipergenitalismo únicamente, sin otra alteración endocrina o de otro orden.
- 2º Hipergenitalismo hipofisario, generalmente por adenoma basófilo de esta glándula, con cuadro que se inicia en la niñez, inhibiendo la talla y acompañado de los otros síntomas del adenoma basófilo (síndrome de Cushing): adiposidad superior muy acentuada en la cara y en el cuello, vientre con estrias vinosas, extremidades enjutas, virilización precoz e intensa, plétora, somnolencia, tendencia a la hipertensión, a la osteoporosis, a la glucosuria, etc.
- 3º Hipergenitalismo corticosuprarrenal, que presenta talla baja, pubertad precoz y virilización.

De enanismo con infantilismo, o viceversa, se habla cuando en el infantilismo predomina la talla baja sobre el resto de los caracteres morfológicos.

El enanismo acondroplásico lo trataremos al hablar de las condrodistrofias.

Gigantismo.—Se habla de gigantismo cuando el organismo adquiere una talla superior a los dos metros. Se debe posiblemente a una función exagerada de la hormona del crecimiento de la hipófisis, en coordinación con el tiroides, la cual no es frenada o sólo lo es parcialmente por las hormonas gonadales.

Las tallas altas pueden producirse transitoriamente en la edad prepuberal; o bien prolongarse, constituyendo el gigantismo permanente de la edad adulta.

El gigantismo transitorio de la pubertad suele aparecer entre los 12 y 13 años y acompañarse a veces de pubertad precoz y morfología displásica acreomegalóide, o bien de insuficiencia gonadal. Generalmente se acompaña de cefalea (cefalea del crecimiento), astenia nerviosa y circulatoria, dolores articulares del crecimiento, manifestaciones de debilidad ligamentaria y muscular y glucosa y diabetes del crecimiento.

En el gigantismo permanente se pueden describir tres formas clínicas: gigantismo armónico o eurítmico; gigantismo hiperpituitario o acromegaloide; y gigantismo hipogonadal o eunucoide.

El primero puede ser debido a una hiperproducción de la hormona somatotropa hipofisaria, posiblemente asociada a hipersensibilidad de los cartílagos del crecimiento.

El gigantismo hiperpituitario o acromegaloide se caracteriza por pubertad precoz, hábito hiperviril en ambos sexos y displasia acromegaloide de los huesos de la cara y las extremidades. Casi siempre hay aumento de tamaño de la hipófisis.

El gigantismo hipogonadal es el que presenta talla más elevada, acompañada de genitales pequeños, a veces infantiles.

Se debe a una falta de actividad gonadal que suprime el tope fisiológico a la acción de la hormona hipofisaria del crecimiento.

Acromegalia.—Aunque puede presentarse durante el crecimiento, lo clásico es que se diagnostique solamente después de los 25 años. Pero es probable que se trate de manifestaciones clínicas tardías de un proceso muy temprano. Por eso no he vacilado en incluirla en este trabajo.

Su sintomatología y patogenia son similares al gigantismo acromegálico, considerando Marañón que es el grado mayor de este síndrome.

Pubertad precoz e hipergenitalismo.—La pubertad precoz consiste en la aparición, en edades prepuberales, de todos o parte de los signos que caracterizan a la maduración sexual. Puede considerarse como precoz la pubertad si aparece antes de los 10 años en la hembra y los 12 años en el varón.

Este síndrome puede tener varios orígenes: constitucional, neurógeno (hipotalámico), corticosuprarrenal y gonada.

La pubertad precoz de origen neurógeno (hipotalámico) se acompaña generalmente de macrogenitosomía. Su patogenia gira alrededor de la existencia en el hipotálamo de centros reguladores de la sexualidad, que a su vez regulan la actividad de la hipófisis, acentuando la función de esta última.

La pubertad precoz de origen suprarrenal se caracteriza por intensidad de la virilización, hipertricosis y acné; robustez del tejido muscular y a veces adiposidad y apetito voraz. Es debida a actividad excesiva o extemporánea de las hormonas de la corteza suprarrenal, que quizás a veces pueda ser debida a una función de la corticotrofina hipofisaria.

Pubertad retrasada e hipogonadismo. — La pubertad se puede considerar retrasada a partir de los 15 años en la mujer y de los 16 en el hombre, y prácticamente equivale al hipogonadismo, que se manifiesta muchas veces antes de la pubertad. Como la pubertad precoz, puede ser transitoria o el comienzo de una enfermedad. Así, encontraremos las siguientes variedades clínicas: pubertad retrasada constitucional, transitoria; síndrome adiposo-hipogenital permanente; síndrome adiposo-hipogenital con malformaciones congénitas; eunucoidismo; criptorquidia, y pubertad retrasada que acompaña a los enanismos e infantilismos.

El síndrome adiposo-hipogenital transitorio se caracteriza por un retraso de la morfología genital y adiposidad feminoide; probablemente se deba a una premiosidad funcional transitoria de la hipófisis, tan discreta, que apenas es significativa.

En el síndrome adiposo-hipogenital permanente, la adiposidad y el hipogenitalismo son iguales al caso anterior, salvo que se deben a una lesión glandular permanente que puede ser hipotálamo-hipofisaria o gonadal. La forma hipotálamo-hipofisaria corresponde a las descripciones clásicas de Babinski y de Frölich, se debe a lesiones hipofuncionales de la hipófisis o de bloque hipotálamo-hipofisario: adenoma cro-

mófobo, craneofaringoma, hidrocefalia interna, etc. Sus síntomas son los del síndrome adiposo-hipogenital más los signos de la lesión hipotálamo-hipofisaria. La forma gonadal presenta una sintomatología parecida a la anterior, pero su etiología es primitivamente gonadal por hipoplasia congénita, por infecciones adquiridas o por traumatismo de las gonadas. Aunque ambos cuadros son muy parecidos, pueden diferenciarse por un examen clínico atento.

El síndrome adiposo-hipogenital con malformaciones congénitas (Marañón) fué descubierto con caracteres similares, aunque con algunas variaciones, por Laurence, Moon, Rozabal, Bield y Bardet, por lo que muchos autores le dan estos nombres propios. Se caracteriza además de la adiposidad y del hipogenitalismo por acompañarse de una serie de malformaciones congénitas, entre las cuales las más frecuentes son: retinosis pigmentada, polidactilia o sindactilia y oligofrenia. La anatomía patológica ha aclarado en la patogenia de este síndrome normalidad de la hipófisis, pero presencia de alteraciones constitucionales, verdaderas malformaciones hipoplásicas del hipotálamo.

Eunucoïdismo. — También denominado hipogonadismo no adiposo, debido a lesiones hipogonadales constitucionales (hipoplasia) o adquiridas (infecciosas, traumáticas). A diferencia del síndrome adiposo-hipogenital de origen gonada, en éste no se presenta adiposidad. Su patogenia es primitivamente hipogonadal, aunque en algunos casos se presentan secundariamente síntomas de insuficiencia pluriglandular. Algunos autores, basándose en este hecho, sugieren que este síndrome se debería a una insuficiencia hipofisaria primitiva que originaría el cuadro por falta de las hormonas gonadotropas y luego de las otras hormonas: tirotrópa, corticotrópa, pancreotrópa.

Criptorquidia. — Se llama criptorquidia o ectopia testicular a la situación extraescrotal del testículo. Como la migración del testículo es una parte del desarrollo genital, la criptorquidia tiene un sentido hipogonadal. Puede ser debida a motivos mecánicos (malformaciones, bridas, etc.), o endocrinos, siendo en estos casos permanente o verdadera; o bien deberse a una intensidad anormal del reflejo cremastérico, siendo entonces funcional o pasajera.

Los casos de criptorquidia endocrina se deben a debilidad o inhibición de los factores que regulan el crecimiento; sería

una forma más de pubertad retrasada, de origen hipofisario o hipotálamo-hipofisario. Estos tipos de criptorquidia se acompañan muchas veces de otros síntomas endocrinos: infantilismo, eunucoidismo, síndrome adiposo-hipogenital; pero otras veces se presenta como síntoma único.

Obesidad pletórica hipofisocortical (basofilismo pletórico o síndrome de Cushing).—Es excepcional en el niño y algo más frecuente alrededor de la pubertad; se caracteriza por obesidad de distribución superior: cara, cuello, tórax y vientre, con brazos y piernas delgadas; presenta estrias de dilatación de la piel, especialmente localizadas a ambos lados del vientre, de color cianótico, purpúrico, de gran valor diagnóstico; el desarrollo puede ser precoz, y el vello sexual y corporal, abundante; la talla suele inhibirse. Es debida a una lesión hipofisaria: adenoma basófilo o hialinización de estas células basófilas. Además, casi siempre hay lesiones hiperplásicas de la corteza suprarrenal.

Debe ser diferenciada de la obesidad hipercortical, o síndrome adrenogenital o síndrome de Gallais, cuyo origen es suprarrenal, pero sus síntomas se enlazan muchas veces con el síndrome anterior, haciendo difícil el diagnóstico.

Adelgazamiento o caquexia hipofisarios.—Constituye el clásico síndrome descrito por Simmonds, caracterizado por gran adelgazamiento, manifestaciones digestivas variables, retardo de la pubertad, atrofia muscular y astenia, hipotensión e hipotermia. Es producida por una insuficiencia total y profunda de la pre-hipófisis, faltando, por lo tanto, todas las hormonas que ella elabora.

Mongolismo.—Es una embriopatía con malformaciones congénitas y oligofrenia. Sus síntomas pueden ser divididos en cuatro grupos: signos mongoloides, otras malformaciones congénitas; alteraciones endocrinas, y rasgos psíquicos.

Signos mongoloides: son los que primero llaman la atención y consisten en ojos excesivamente oblicuos y con epicanthus, parecidos, aunque no iguales, a los de ciertas razas asiáticas.

Las otras malformaciones congénitas pueden o no presentarse, pero algunas de ellas son casi constantes, como la lengua escrotal y grande que frecuentemente pende fuera de la boca. Pueden aparecer también algunas malformaciones del cráneo, siendo la más corriente hiperbraquicefalia. Con mucha

frecuencia se presenta hipotonía muscular y articular que contribuye a la aparición de deformidades esqueléticas. También se presentan con frecuencia malformaciones cardíacas.

De los signos endocrinos, el más constante es el infantilismo morfológico y sexual, que indica la intervención de factores hipotálamo-hipofisarios. También es frecuente la insuficiencia tiroidea en ciertos grados.

Respecto a los signos psíquicos, se reducen a un retraso mental que puede presentarse en distinto grado, hablándose entonces de oligofrenia o de idiocia mongoloide.

Patogenia: en el mongolismo, como en todas las embriopatías, diversas etiologías actúan sobre el embrión en las diversas fases del desarrollo; pueden ser infecciones agudas o crónicas, intoxicaciones, traumatismos; emociones de la madre durante el embarazo, privaciones y trabajos excesivos, falta de madurez o cansancio sexual, siendo esta última la más importante. La herencia en el mongolismo está todavía discutida.

Acondroplasia.—Es la más frecuente y la mejor limitada de las discondroosteosis. Es una condrodistrofia o malformación congénita de los cartilagos del crecimiento, a veces familiar y hereditaria, de causa desconocida.

Se caracteriza por: talla baja, debida a incurvación y cortedad de las piernas, que contrasta con la gran corpulencia de la cabeza y del tronco; los brazos son también muy cortos. La cabeza es muy voluminosa, deformada por la frente abultada, gran ensilladura nasal e hipertelorismo. El tronco es de desarrollo normal, pero con lordosis lumbar muy marcada y pelvis estrecha. El sistema muscular es normal. El desarrollo sexual es normal y la pubertad aparece a su tiempo, o bien precozmente. La psicología suele ser normal.

Es una embriopatía, a veces hereditaria, que hace pensar en una lesión hipotalámica, tal vez secundaria a la frecuente hidrocefalia interna de estos pacientes. Es difícil a veces diferenciar las formas leves acondroplásicas, de los casos de hipergenitalismo intenso, con talla baja, a expensas de las piernas cortas. La exploración radiográfica del esqueleto no resuelve la duda.

LOS 17-CETOSTEROIDES EN TRASTORNOS DEL CRECIMIENTO DE ORIGEN HIPOFISARIO

En los campos clínico y experimental de la endocrinología, cada día se demuestra mejor la importante correlación funcional de las diversas glándulas endocrinas: excitaciones e inhibiciones recíprocas; y cada vez se conoce mejor el papel que juega la hipófisis, mejor dicho, el bloque hipotálamo-hipofisario, como glándula o sistema eje, director, del sistema endocrino. Una pequeña porción de tejido glandular, cuyo peso no alcanza a medio gramo, y que sólo contiene tres tipos bien diferenciados de células, produce por lo menos seis principios hormonales bien caracterizados, con los cuales regula todo el equilibrio hormonal del organismo. En efecto, el lóbulo anterior de la hipófisis con sus seis hormonas: somatotropa, gonadotrofina folicular, gonadotrofina luteínica, lactogénica, tirotrófina y corticotrofina, ejerce acción jerárquica sobre las gonadas, mamas, suprarrenales y tiroides, y sobre el crecimiento del organismo.

Sobre las suprarrenales ejerce su acción por medio de la corticotrofina (ACTH) principalmente; sobre los testículos ejerce acción directa por medio de las gonadotrofinas.

Sabemos que suprarrenales y testículos son las principales fuentes de producción de andrógenos, y que los 17-cetosteroides no son más que el resultado del metabolismo de los andrógenos, cuyo dosaje está a nuestro alcance. O sea, que los 17-cetosteroides neutros que encontramos en la orina son un índice de la actividad de suprarrenales y testículos. Las alteraciones funcionales de estas glándulas traerán como consecuencia una alteración en la excreción de estos 17-cetosteroides. Y como estas dos glándulas están bajo el control de la hipófisis, las modificaciones en la función de ésta alterarán indirectamente las cifras de eliminación de los 17-cetosteroides. Por lo tanto, su dosaje tiene valor no sólo en el diagnóstico y pronóstico de afecciones del testículo y la suprarrenal, sino también de la hipófisis.

Pero es conveniente recordar el papel de otros órganos en el metabolismo de los 17-cetosteroides y evitar así posibles errores: el hígado y el riñón. Sabemos que en el hígado es donde principalmente son desintegrados los esteroides y, por lo tanto, las lesiones hepáticas influirán de manera decisiva

sobre su eliminación. Por el riñón son eliminados y en casos de alteraciones de la función renal, los resultados pueden modificarse. No olvidemos que cuando encontramos gran poliuria o marcada oliguria, los 17-cetosteroides guardan relación directa y estrecha con la diuresis; aunque estos trastornos de la diuresis no sean siempre de origen propiamente renal, nos sirven de ejemplo.

Pero en un organismo con hígado y riñones sanos, los 17-cetosteroides determinados en la orina darán una imagen bastante fiel de la producción de esteroides y del estado funcional de las glándulas que los originan.

Resumiendo, la determinación de los 17-cetosteroides urinarios dará una noción de cómo está el funcionalismo de la corteza suprarrenal, de los testículos e indirectamente de la hipófisis, teniendo de este modo valor en el diagnóstico y en el pronóstico de distintas enfermedades endocrinas. En el caso que nos ocupa, de endocrinopatías de origen hipofisario.

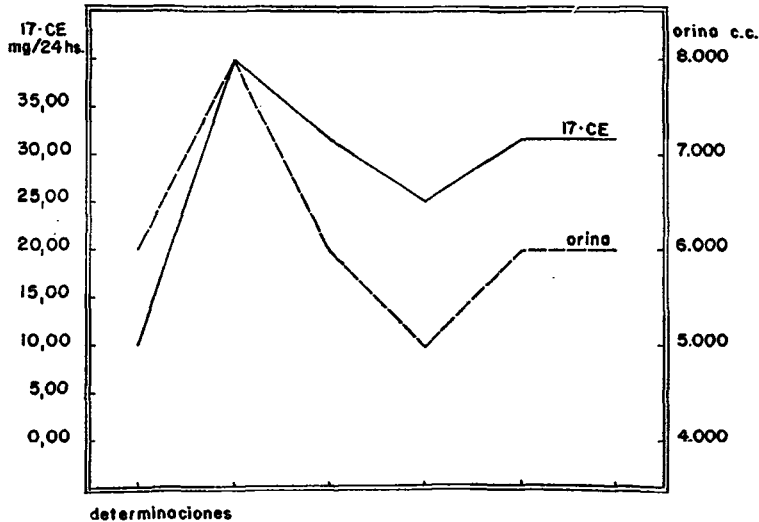
Infantilismo y enanismo.—Hemos visto la diferencia entre infantilismo y enanismo, que es puramente clínica; en el infantilismo hay inhibición de la totalidad del desarrollo del organismo, mientras que en el enanismo sólo hay inhibición en el desarrollo de la talla.

Como en ambas entidades clínicas encontramos talla baja y ambos son de origen hipofisario principalmente, podemos estudiar en conjunto las alteraciones en la excreción de los 17-cetosteroides en los dos cuadros.

En 68 casos de infantilismo hipofisario revisados se encontró que es la regla una disminución de la eliminación de los 17-cetosteroides. Se encuentran bajos en ambos sexos y sin relación con la edad. Las cifras más bajas se encontraron en los casos que presentaban una oliguria acentuada. En los casos de infantilismo acompañados a malformaciones congénitas, también se encuentran disminuídos, pero con valores similares a los descritos anteriormente, sin que dichas malformaciones produzcan nuevas alteraciones en su eliminación.

Solamente se encontraron muy elevados estos 17-cetosteroides en tres casos revisados de infantilismo con diabetes insípida, donde más bien notamos una relación entre su excreción y la intensa poliuria existente (gráfica 4).

GRAFICA 4



17-CETOSTEROIDES Y DIURESIS
infantilismo y diabetes insípida

Como vemos, ya en el infantilismo tenemos ejemplo de la marcada relación existente entre las cifras de 17-cetosteroides y los extremos de la diuresis: intensa poliuria o marcada oliguria.

En los casos de enanismo hay más variación en la excreción de los 17-cetosteroides, en relación con su modalidad; así, en cuatro casos revisados de enanismo con infantilismo, donde hay predominio de la talla baja, están disminuidos, con valores similares a los del infantilismo puro.

- Caso A) varón, 15 años, 17-CE: 2,84 mg./24 h.
- Caso B) varón, 17 años, 17-CE: 6,45 mg./24 h.
- Caso C) hembra, 15 años, 17-CE: 3,91 mg./24 h.
- Caso D) hembra, 8 años, 17-CE: 1,56 mg./24 h.

En un caso de enanismo raquítrico, los valores de los 17-cetosteroides estaban dentro de las cifras normales: varón, 11 años, 17-CE: 4,93 mg./24 h.

En los casos de enanismo acondroplásico, los 17-cetosteroides se han encontrado normales o algo elevados, como veremos más adelante, al hablar de la acondroplasia.

Estos resultados son lógicos, ya que en el infantilismo puro hay inhibición del desarrollo de la talla y de los órganos; por lo tanto, suprarrenales y testículos permanecen infantiles, con una actividad funcional menor a la que les correspondería por la edad real. Esta disminución de la actividad funcional de estas glándulas se refleja en la excreción baja de los 17-cetosteroides.

En cambio, en los casos de enanismo, estas condiciones varían según la modalidad de que se trate. Así, en los casos de enanismo con infantilismo, la afección es similar al infantilismo puro, y los resultados en la eliminación de los 17-cetosteroides son iguales. No pasa lo mismo en otros casos de enanismo, pues en muchos de éstos hay desarrollo normal o excesivo de otros órganos, por ejemplo, en el enanismo acompañado de macrogenitosomía precoz. Como se comprende, en casos de este tipo, la eliminación de los 17-cetosteroides estará normal o también elevada, según como se encuentre la actividad de las glándulas androgénicas.

Gigantismo. — Diversos autores consultados en este tema, prácticamente no mencionan los 17-cetosteroides en relación con el gigantismo puro, generalmente por la poca frecuencia con que se presenta. Solamente Pasqualini presume un aumento de su excreción en las formas puras y acromegálicas, y disminución en el gigantismo hipogonadal.

Para este trabajo solamente ha podido ser revisado un caso de gigantismo puro, en un varón de 15 años, encontrando los 17-cetosteroides ligeramente disminuidos: 6,46 mg./24 h., con una diuresis algo elevada (2.230 cc.).

Hace falta reunir un mayor número de casos de las distintas variedades para establecer conclusiones.

Acromegalia. — Existe cierta disparidad de opiniones en cuanto a los resultados de los 17-cetosteroides en este síndrome. Pasqualini los encuentra elevados. Soskin da valores normales o a veces elevados en casos precoces.

Finkler y Cohn, en un estudio sobre siete casos de diversas edades (uno de 19 años, cinco entre 30 y 40 años y uno de 62 años), también los encuentran elevados, habiendo bajado después de una terapéutica por irradiación.

Nosotros, en el estudio realizado sobre once casos, incluyendo dos jóvenes, hemos encontrado los 17-cetosteroides dentro de los niveles normales, aunque es cierto que en la mayoría

de los casos estaban muy cerca de los límites normales máximos de eliminación:

Caso A)	mujer,	13 años,	17-CE:	4,31 mg./24 h.
Caso B)	mujer,	14 años,	17-CE:	6,28 mg./24 h.
Caso C)	mujer,	29 años,	17-CE:	5,84 mg./24 h.
Caso D)	hombre,	33 años,	17-CE:	8,63 mg./24 h.
Caso E)	hombre,	41 años,	17-CE:	12,83 mg./24 h.
Caso F)	mujer,	43 años,	17-CE:	5,89 mg./24 h.
Caso G)	mujer,	43 años,	17-CE:	7,64 mg./24 h.
Caso H)	mujer,	45 años,	17-CE:	4,44 mg./24 h.
Caso I)	hombre,	46 años,	17-CE:	12,69 mg./24 h.
Caso J)	hombre,	67 años,	17-CE:	12,18 mg./24 h.
Caso K)	hombre,		17-CE:	12,79 mg./24 h.

Como se ve, estas cifras se encuentran dentro de los niveles normales de eliminación (gráfica 1), notándose que los valores más altos corresponden a los hombres, pero siempre dentro de las cifras normales.

En un caso (caso C) se hicieron 14 determinaciones durante su tratamiento, observándose siempre la cetosteroiduria dentro de los niveles normales, y muchas veces cerca del límite máximo (12 mg./24 h.), salvo en cuatro oportunidades en que se vieron algo elevados, correspondiendo a una diuresis, también algo elevada (sobre 1.500 cc.).

El tratamiento, a base de roentgenoterapia, aunque mejoró el caso, no modificó las cifras de los 17-cetosteroides.

Síndrome adiposo-hipogenital.—Como vimos anteriormente, casi siempre es debido a lesiones hipotálamo-hipofisarias, correspondiendo a la forma clásica descrita por Babinski y Frölich; pero a veces su etiología es primitivamente gonadal. Puede ser transitorio, por disfunciones pasajeras que aparecen generalmente poco antes de la pubertad; o permanente, por lesiones hipotálamo-hipofisarias o gonadales. En el primer caso el pronóstico es benigno. La excreción de los 17-cetosteroides se encuentra por lo general poco alterada. Hemos examinado 10 de estos casos, encontrando la cetosteroiduria en tres de ellos dentro de los límites normales; en otros tres se encontraban apenas disminuídos (en décimas de miligramo); en uno, ligeramente elevados; en otros dos, francamente elevados; y solamente en un caso, francamente disminuídos.

- Caso A) hembra, 9 años, 17-CE: 4,80 mg./24 h. (normal).
- Caso B) varón, 10 años, 17-CE: 4,18 mg./24 h. (normal).
- Caso C) varón, 14 años, 17-CE: 7,79 mg./24 h. (normal).
- Caso D) varón, 9 años, 17-CE: 3,43 mg./24 h. (disminuidos en 0,02 mg.).
- Caso E) varón, 11 años, 17-CE: 4,41 mg./24 h. (disminuidos en 0,09 mg.).
- Caso F) varón, 10 años, 17-CE: 3,81 mg./24 h. (disminuidos en 0,19 mg.).
- Caso G) varón, 11 años, 17-CE: 7,17 mg./24 h. (aumentados en 0,67 mg.).
- Caso H) varón, 8 años, 17-CE: 7,31 mg./24 h. (francamente aumentados).
- Caso I) varón, 13 años, 17-CE: 9,96 mg./24 h. (francamente aumentados).
- Caso J) varón, 9 años, 17-CE: 3,12 y 2,30 mg./24 h. en dos determinaciones (francamente disminuidos).

O sea que, en general, se pueden dar como normales los 17-cetosteroides en el síndrome adiposo-hipogenital transitorio.

En casos permanentes es prácticamente imposible diferenciar su origen hipotálamo-hipofisario o gonadal, por la cetosteroiduria, ya que en ambos casos la hemos encontrado muy disminuida, con cifras similares para los dos.

Mussio Fournier ha encontrado a veces una función tan escasa de la corteza suprarrenal, que los 17-cetosteroides no alcanzaban siquiera a 1 mg./24 h. Nosotros, como dije, hemos encontrado valores muy bajos en la revisión de siete casos: 3,87 mg./24 h. en un varón de 11 años, la más alta, y 1,4 mg./24 h. en otro varón, de 8 años, la más baja.

En el síndrome adiposo-hipogenital con malformaciones congénitas (de Laurence, Moon, Rozabal, Bield, Bardet), además de la adiposidad y el estado de hipogenitalismo, se presenta acompañado de malformaciones congénitas variables, según los casos descritos por diferentes autores, siendo las más consistentes la retinosis pigmentada y la polidactilia.

En la casuística recogida para este trabajo sólo hemos podido encontrar tres pacientes de esta enfermedad, con resultados inconstantes de la cetosteroiduria: a veces aumentados (6,31 y 16,45 mg./24 h., en dos hembras de 8 y 17 años, respectivamente), y bajos, en otro caso (2,33 mg./24 h. en hembra

de 14 años). Por consiguiente, es imposible establecer conclusiones con estos resultados.

En la bibliografía revisada sólo hemos encontrado un estudio especial, por parte de Keifer, Wortham, Zanartu y Hamblen, de Duke University, realizado sobre dos hombres, pacientes de esta enfermedad, encontrando en su orina valores normales de 17-cetosteroides y gonadotrofinas.

Obesidad pleórica hipofisocortical (síndrome de Cushing). Debido a una lesión hipofisaria (adenoma basófilo o hialinización de estas células), pero que se acompañan muchas veces de lesiones hiperplásicas de la corteza suprarrenal. Puede confundirse con la obesidad hipercortical o síndrome de Gallais, cuyo origen es suprarrenal, pero con sintomatología muy parecida al anterior.

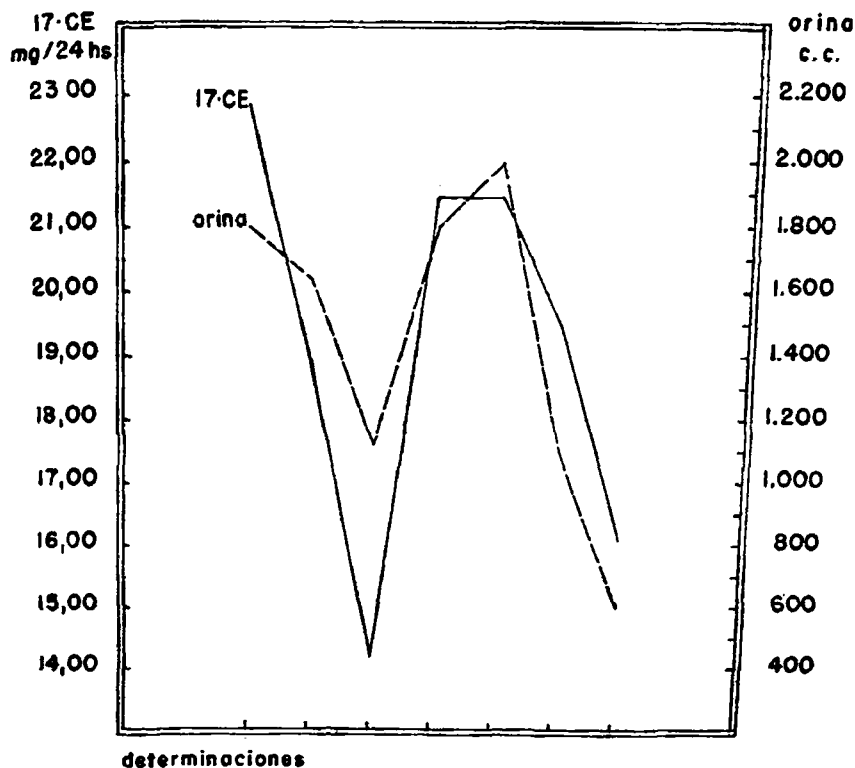
Soskin encuentra los 17-cetosteroides dentro de los límites normales, o algo elevados, en el síndrome de Cushing; pero muy elevados en el síndrome adrenogenital de Gallais. Pasqualini da los mismos resultados, así como Kepler y Locke; los casos de excreción más elevada corresponden a hiperplasia o tumor suprarrenal.

En un trabajo de Tambert, Horn, Tissier, Roisin y Bernard, realizado en París en 1950, sobre un caso de síndrome de Cushing, con desarrollo de un tumor suprarrenal, encontraron que la eliminación diaria de los 17-cetosteroides era 22 veces más alta que lo normal, la cual bajó a las cifras normales después de la extirpación del tumor, remitiendo todos los síntomas menos la impotencia.

Nosotros, en la observación de 29 casos de obesidad pleórica hipofisocortical, encontramos la excreción de los 17-cetosteroides dentro de las cifras normales en diecinueve casos; en siete estaban ligeramente elevados y en los tres restantes algo disminuidos. O sea que en el síndrome de Cushing no hay modificaciones importantes en la eliminación de los 17-cetosteroides.

En cambio, en cuatro casos revisados de síndrome adrenogenital la excreción de los 17-cetosteroides estaba francamente elevada. En uno de ellos, mujer de 20 años, a la que se hicieron siete determinaciones sucesivas, se pudo observar la estrecha relación entre la diuresis, elevada a veces, y las variaciones de los 17-cetosteroides (gráfica 5).

Adelgazamiento o caquexia hipofisarios (enfermedad de Simmonds).—Es una enfermedad generalmente de las per-

GRAFICA 5

17-CETOSTEROIDES Y DIURESIS
síndrome de Gollais

sonas adultas, pero puede presentarse desde edades tempranas. De los casos revisados para este trabajo, tres corresponden a muchachas jóvenes, de 14, 16 y 17 años, respectivamente.

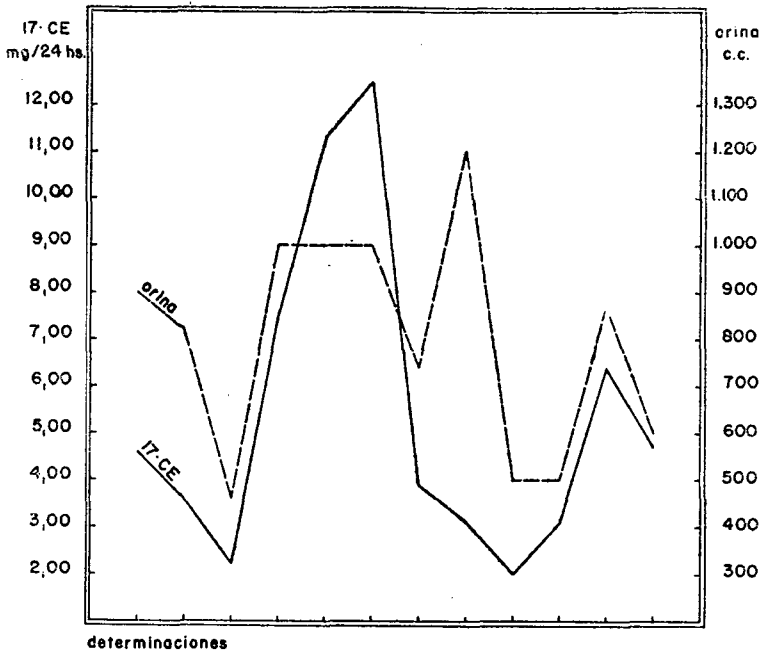
Como es debido a una insuficiencia global y crónica del lóbulo anterior de la hipófisis, es de esperarse que la función androgénica, suprarrenal y testicular estén, por consecuencia, disminuidos.

En efecto, para Pasqualini, los 17-cetosteroides están ausentes o muy bajos. Soskin los encuentra también muy disminuidos, así como Sleye; para Zondek, hay ausencia total en su excreción.

Nosotros, en la revisión de cuatro casos, también los encontramos bastante bajos, aunque nunca dejaron de aparecer

en la orina; en dos de ellos se repitió varias veces su determinación, pudiendo apreciar en uno de ellos la relación entre las variaciones de la excreción de los 17-cetosteroides en relación a la diuresis (gráfica 6), y en el otro, variaciones con el tratamiento hasta su normalización (gráfica 7).

GRAFICA 6



17-CETOSTEROIDES Y DIURESIS

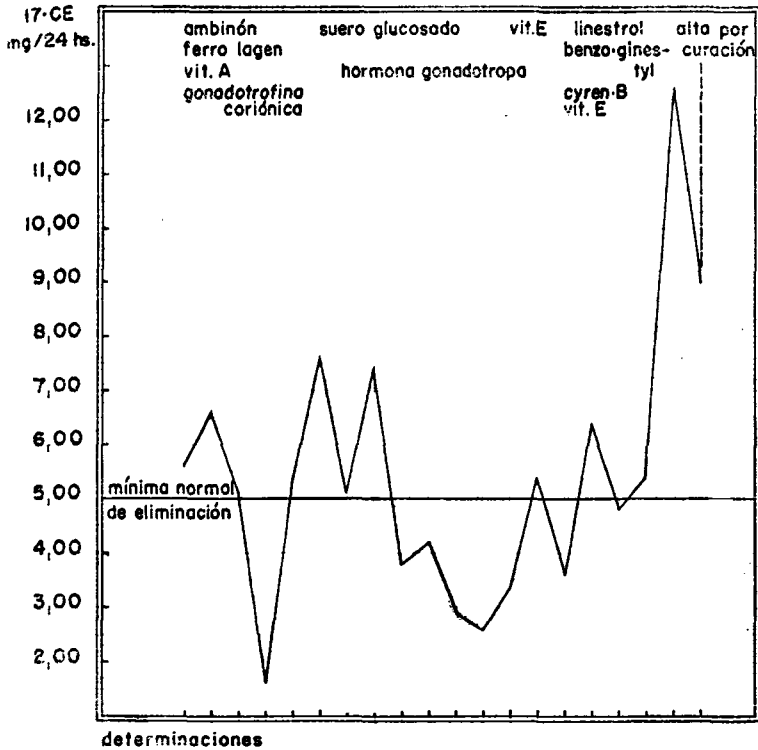
caquexia hipofisaria

En los otros dos casos, en el primero, mujer de 16 años, la cifra encontrada fué de 2,37 mg./24 h. en 200 cc. de orina; y en el segundo, también mujer, de 14 años, los 17-cetosteroides fueron 2,27 mg./24 h. en 1.750 cc. de orina.

Eunucoïdismo.—Como dije anteriormente, es un hipogonadismo en el cual no se presenta adiposidad.

Wilkins habla del eunucoïdismo hipofisario, refiriéndolo a una insuficiencia de las hormonas gonadotróficas de la hipófisis, que no se acompaña de enanismo u otra evidencia de

GRAFICA 7



17-CETOSTEROIDES Y TRATAMIENTO

caquexia hipofisaria

deficiencia de otras hormonas hipofisarias. Por eso, la eliminación de 17-cetosteroides no la encuentra tan baja como en los casos de infantilismo, e incluso puede estar en las hembras dentro de las cifras normales.

Selye los encuentra disminuídos en ambos sexos, haciendo resaltar el hecho de que la eliminación de los 17-cetosteroides del hombre castrado es igual a la de la mujer, por lo que se deduce que la corteza suprarrenal produce cantidades de 17-cetosteroides sensiblemente iguales en ambos sexos.

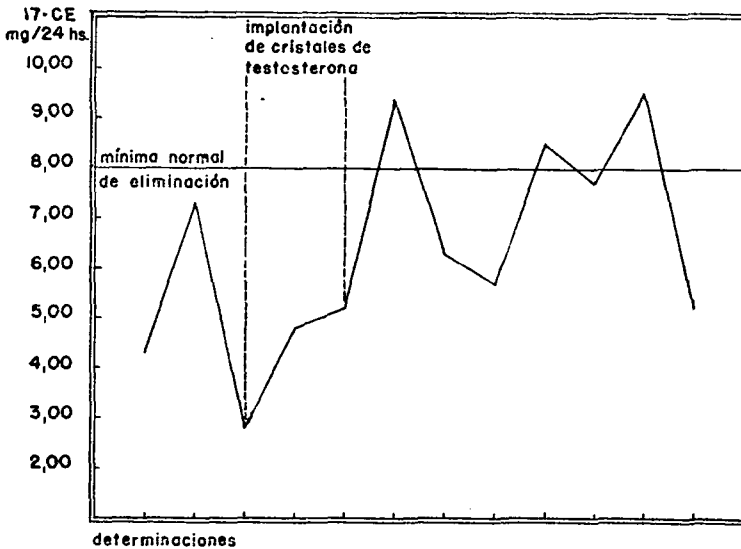
Pasqualini los encuentra disminuídos, pero casi nunca faltan del todo, siendo sus niveles más altos que en casos de castración prepuberal.

En la revisión de seis casos para este trabajo los encontramos disminuidos en cinco de ellos, y en el sexto, dentro de las cifras normales, pero muy cerca de los valores mínimos normales (caso F).

- Caso A) 29 años, 17-CE: 1,34 mg./24 h.
- Caso B) 19 años, 17-CE: 4,30 mg./24 h.
- Caso C) 13 años, 17-CE: 5,90 mg./24 h.
- Caso D) 26 años, 17-CE: 2,29 mg./24 h.
- Caso E) 24 años, 17-CE: 5,98 mg./24 h.
- Caso F) 29 años, 17-CE: 6,66 mg./24 h.

En uno de estos casos (caso B) se hicieron sucesivas determinaciones durante el tratamiento de implantación de cristales de testosterona, pudiéndose apreciar el aumento que produjo en la excreción de los 17-cetosteroides, hasta llegar a las cifras normales (gráfica 8).

GRAFICA 8



17-CETOSTEROIDES Y TRATAMIENTO
eunucoïdismo

Criptorquidia.—Como hemos visto, la criptorquidia puede tener un origen hipofisario o bien ser mecánica, por malformaciones del conducto, bridas, etc. Además, existe la criptor-

quidia falsa, debida únicamente a una gran intensidad del reflejo cremastérico.

Para este trabajo han sido revisados seis casos, pero los resultados obtenidos son similares a los dados por Wilkins, quien los encuentra normales en la mecánica y disminuidos en las hipofisarias.

En efecto, sólo encontramos un caso de criptorquidia mecánica en un niño de 5 años, cuyos 17-cetosteroides eran de 2,52 mg. por 24 horas; en cambio, en tres casos de criptorquidia verdadera hipofisaria, los 17-cetosteroides se encontraban disminuidos:

Caso A) 10 años, 17-CE: 2,90 mg./24 h.

Caso B) 14 años, 17-CE: 4,81 mg./24 h.

Caso C) 11 años, 17-CE: 1,92 mg./24 h.

Otro caso era de criptorquidia falsa, con los 17-cetosteroides ligeramente disminuidos: 3,30 mg./24 h. en un niño de 10 años; y el último caso presentaba normales los 17-cetosteroides, pero se acompañaba de macrogenitosomía precoz, lo que hace pensar en una hiperfunción androgénica.

En los casos de criptorquidia mecánica no hay lesión testicular ni de otra glándula. Sólo se debe a una malformación congénita que impide el descenso normal de los testículos al escroto; por lo tanto, no tiene por qué haber ningún trastorno en el metabolismo hormonal. En cambio, en las de origen hipofisario hay una disminución de gonadotrofinas hipofisarias, reflejadas en una disminución del metabolismo de los esteroides androgénicos.

Acondroplasia.—Como recordaremos, es una enfermedad caracterizada por trastornos óseos, principalmente cortedad e incurvación de las piernas, cortedad de los brazos y lordosis lumbar; este conjunto produce una talla baja, pero el resto del desarrollo del tronco y de los músculos es normal; también los desarrollos sexual y psíquicos son normales. En esta enfermedad no se manifiesta ningún trastorno de las funciones androgénicas; solamente en algunos casos, la pubertad aparece precozmente. Por lo tanto, la excreción de los 17-cetosteroides no debe estar modificada.

En efecto, hemos revisado cinco casos en los cuales se encontraban normales o ligeramente elevados:

- Caso A) varón, 5 años, 17-CE: 4,46 mg./24 h. (aumento de 0,96 mg.).
 Caso B) varón, 6 años, 17-CE: 4,72 mg./24 h. (aumento de 0,72 mg.).
 Caso C) varón, 10 años, 17-CE: 4,62 mg./24 h. (normal).
 Caso D) hembra, 6 años, 17-CE: 3,00 mg./24 h. (normal).
 Caso E) varón, 9 años, 17-CE: 5,19 mg./24 h. (normal).

Mongolismo.—Es evidente en esta enfermedad la presencia de una insuficiencia hipofisaria, suprarrenal y testicular, por los datos clínicos y anatomopatológicos que han sido aclarados. Clínicamente, estos enfermos tienen una talla baja, menor a la correspondiente por su edad, infantilismo sexual y retraso puberal. Anatomopatológicamente se encuentra una hipófisis hipoplásica; las suprarrenales conservan sus caracteres fetales e insuficiente desarrollo de la corteza, y los testículos presentan hipoplasia, epitelio germinativo atrófico o falta de maduración y disminución o falta de las células de Leydig (Pasqualini).

Sin embargo, este mismo autor ha observado valores normales de los 17-cetosteroides en ambos sexos, y ocasionalmente altos en la mujer.

En el estudio de nueve casos de mongolismo hemos encontrado también valores normales en ambos sexos, de diferentes edades, en seis casos; en dos más, varones, estaban ligeramente altos; y en el restante, mujer, francamente elevados.

- Caso A) hembra, 4 años, 17-CE: 2,98 mg./24 h. (normal).
 Caso B) varón, 8 años, 17-CE: 4,58 mg./24 h. (normal).
 Caso C) hembra, 4 años, 17-CE: 2,00 mg./24 h. (normal).
 Caso D) varón, 10 años, 17-CE: 4,90 mg./24 h. (normal).
 Caso E) hembra, 21 años, 17-CE: 10,03 mg./24 h. (normal).
 Caso F) varón, 7 años, 17-CE: 2,69 mg./24 h. (normal).
 Caso G) varón, 10 años, 17-CE: 6,42 mg./24 h. (aumentados en 0,42 mg.).
 Caso H) varón, 8 años, 17-CE: 6,03 mg./24 h. (aumentados en 1,03 mg.).
 Caso I) hembra, 4 años, 17-CE: 8,11 mg./24 h. (aumentados en 5,11 mg.).

CONCLUSIONES

1ª—La excreción urinaria de los 17-cetosteroides es un índice de la actividad hormonal, normal o patológica, del lóbulo anterior de la hipófisis.

2ª—En algunas endocrinopatías de origen hipofisario, la excreción de los 17-cetosteroides se encuentra dentro de los límites normales; en otras se encuentran ligeramente disminuidos; en otras, ligeramente aumentados; en otras, francamente bajos; y en otras, francamente altos:

- a) En el infantilismo están *muy bajos*.
- b) En el enanismo varían de acuerdo con su modalidad; así, en el enanismo con infantilismo están *muy bajos*; en el enanismo raquíptico están *normales*, y en el enanismo acondroplásico están *normales o ligeramente elevados*.
- c) En la acromegalia se encuentran dentro de los límites *normales*, pero muy cerca de la máxima normal de eliminación.
- d) En el síndrome adiposo-hipogenital permanente están *francamente disminuidos*.
- e) En la obesidad pletórica hipofisocortical están dentro de los límites *normales o ligeramente aumentados, o levemente disminuidos*.
- f) En el adelgazamiento o caquexia hipofisarios están *francamente bajos*.
- g) En el eunucoidismo están *disminuidos*.
- h) En la criptorquidia hipofisaria están *disminuidos*.
- i) En la acondroplasia están dentro de los límites *normales*; y
- j) En el mongolismo se encuentran *normales o ligeramente elevados*.

3ª—En algunas enfermedades ayudan a establecer un diagnóstico diferencial entre dos síndromes que, teniendo un cuadro clínico muy parecido, tienen diferentes etiologías:

- a) En el síndrome adiposo-hipogenital, entre el transitorio y el permanente. En el transitorio se encuentran dentro de los límites *normales o ligeramente disminuidos o discretamente aumentados*; en el permanente están *francamente disminuidos*.

- b) En la obesidad pletórica hipofisocortical (Cushing) se encuentran *normales o muy poco elevados o apenas disminuidos*; en cambio, en el síndrome adrenogenital (Gallais) están *francamente elevados*.
- c) En la criptorquidia mecánica están *normales*; mientras que en la criptorquidia hipofisaria se encuentran *disminuidos*.

4^a—En los casos de diuresis extrema: intensa poliuria o marcada oliguria, las cifras de los 17-cetosteroides *oscilan de acuerdo a las variaciones de la diuresis*. Este hecho debe ser tomado en cuenta en la interpretación de los resultados de los 17-cetosteroides en estos casos.

5^a—La excreción urinaria de los 17-cetosteroides puede tomarse en algunos casos como *índice de aprovechamiento terapéutico* de ciertos enfermos.

RESUMEN

Los 17-cetosteroides son esteroides que poseen un radical cetónico (=O) en el carbono 17. Su estructura química proviene del núcleo fundamental de los esteroides: ciclopentano-perhidrofenentreno o norestrano. El término de 17-cetosteroides se debe a Callow (1939). En la orina del hombre normal se encuentran dos grandes grupos de 17-cetosteroides: unos poseen una agrupación fenólica, son los fenolesteroides o 17-cetosteroides ácidos (estrona); el otro grupo, más numeroso, no tiene agrupación fenólica, son los 17-cetosteroides neutros (androsterona). Desde el punto de vista de la actividad hormonal, los fenolesteroides son estrogénicos, mientras que los 17-cetosteroides neutros son androgénicos o inactivos. Este grupo es el que nos interesa. Pueden ser divididos en alfa o beta-17-cetosteroides, según la posición del 3-hidroxilo.

Según los conocimientos actuales, no son verdaderas hormonas, sino sustancias resultantes del metabolismo androgénico que tienen origen en las glándulas suprarrenales y en las gonadas. Las dos terceras partes de los 17-cetosteroides neutros encontrados en la orina provienen de las suprarrenales, y una tercera parte, de las células de Leydig de los testículos. Los alfa-17-cetosteroides proceden tanto del testículo como de la corteza suprarrenal, siendo el 20% restante. Hasta los momentos actuales han sido aislados en la orina del

hombre normal unos 10 diferentes 17-cetosteroides alfa y beta; unos androgénicos y otros inactivos.

Los esteroides son del grupo de la colessterina, que penetra en el organismo por medio de la alimentación, y después de algunas transformaciones en el hígado se incorpora a la circulación sanguínea en forma de "esteroides básicos", los cuales son utilizados por distintas glándulas productoras de hormonas esteroideas: suprarrenales, testículos y ovarios. Los esteroides van hacia su desintegración, que se lleva a cabo en el hígado, donde en parte se transforman en ácidos biliares, eliminándose por la bilis; en parte se convierten en 17-cetosteroides, eliminándose por el riñón.

Los 17-cetosteroides constituyen, pues, un índice de la actividad hormonal, de los testículos y de la corteza suprarrenal; una ínfima proporción procedería de los ovarios, pero carece de importancia desde el punto de vista clínico.

O sea, que los 17-cetosteroides son indirectamente un índice de la actividad hormonal de la hipófisis, ya que, como es sabido, esta glándula regula por medio de sus hormonas gonadotropas y adrenocorticotropas la actividad funcional de las suprarrenales y las gonadas.

Desde que fueron descubiertos en la orina, muchos han sido los autores que han seguido su investigación, determinando los valores normales de eliminación y siguiendo sus variaciones en multitud de enfermedades, así como en estados fisiológicos especiales; también se han determinado para valorarlos como índice de aprovechamiento terapéutico o únicamente se han estudiado sus variaciones tras la aplicación de ciertas hormonas.

Nosotros hemos estudiado las variaciones de la excreción urinaria de los 17-cetosteroides en trastornos del crecimiento de origen hipofisario. Hemos encontrado que en el infantilismo hipofisario, donde hay disminución total de la actividad hipofisaria, los 17-cetosteroides están muy bajos. En el enanismo hipofisario, de igual etiología, están asimismo muy bajos; en cambio, en casos de enanismo acompañado evidentemente de una hiperactividad androgénica, gonadal o suprarrenal, como sucede en el enanismo acondroglásico, que generalmente se acompaña de macrogenitosomía o de pubertad precoz, los 17-cetosteroides están normales o ligeramente aumentados.

En el gigantismo acromegálico, como sólo hay hiperfunción de la hormona hipofisaria del crecimiento, los 17-cetosteroides se encuentran dentro de las cifras normales, aunque muy cerca de la máxima normal de eliminación.

En el síndrome adiposo hipogenital permanente, como existe una lesión hipotálamo-hipofisaria o gonadal, con funciones disminuidas, los 17-cetosteroides están muy bajos. En cambio, en el síndrome adiposo-hipogenital transitorio, como sólo hay una premiosidad funcional discreta de la hipófisis, los 17-cetosteroides se encuentran normales, o ligeramente aumentados, o disminuidos levemente.

En la obesidad pletórica hipofiso-cortical existe una lesión de la hipófisis y a la vez una hiperplasia suprarrenal, estando los 17-cetosteroides normales o ligeramente aumentados o disminuidos. En el síndrome adrenogenital, con integridad funcional hipofisaria, pero con hiperfunción suprarrenal, los 17-cetosteroides están francamente aumentados.

En el adelgazamiento o caquexia hipofisarios, producido por insuficiencia total y profunda de la hipófisis, los 17-cetosteroides se encuentran francamente disminuidos.

En el eunucoidismo, producido por una insuficiencia primitiva gonadal o hipofisaria, los 17-cetosteroides están bajos.

En la criptorquidia, si es mecánica, o sea sin disfunción hormonal, los 17-cetosteroides están normales; si es debida a insuficiencia hipofisaria o de origen hipotálamo-hipofisario, se encuentran disminuidos.

En la acondroplasia, como sólo hay manifestaciones de insuficiencia de la hormona somatotropa de la hipófisis, pero muchas veces acompañada de ligera hiperactividad androgénica, los 17-cetosteroides se encuentran dentro de los límites normales.

En el mongolismo, aunque existe apariencia de insuficiencia pluriglandular (talla baja, infantilismo sexual, pubertad retrasada, etc.), los 17-cetosteroides se encuentran normales o ligeramente elevados.

Además, hemos encontrado que en casos de poliuria o de oliguria las variaciones en la excreción de los 17-cetosteroides guardan estrecha relación con las modificaciones de la diuresis.

RAÚL VALERY SALVATIERRA

Madrid, 30 de abril de 1953.

BIBLIOGRAFIA

- 1.—Bergman, G.; Staehelin, R., y Salle, V.—Tratado de Medicina Interna (tomo VII: Endocrinología, Obesidad, etc.). Ed. Labor, Barcelona, Madrid, 1945.
- 2.—Bergouignan, M.; Arne, L.; Guerin, A., y Texier, L.—“Schlerodermie Progressive; Distrophie Musculaire; Syndrome Endocrinien”. Rev. Neurol., 1950, 83/2 (126-130).
- 3.—Bernard, H.; Rambert, P.; Horn, A.; Tissier, M., y Roisin, R.—“Tumeur Maligne du Cortex Surrenal et Syndrome de Cushing”. Bull. Soc. Méd. Hpo., Paris, 1950, 66/7-8 (306-323).
- 4.—Biget, P.—“Action de la depression atmosphérique sur l'élimination urinaire des ceto-17-stéroïdes chez l'homme”. C. R. Soc. Biol., Paris, 1950, 144/15-16 (1.091-1.092).
- 5.—Bongiovani, A. M.—J. of Pediatr. 39, 606, 1951.
- 6.—Bongiovani, A. M., y Eisenmenger, W. J.—J. Clin. Endocrin. 11, 152, 1951.
- 7.—Botelho, L., y Puchol, J. R.—Act. Endocrin. Ibérica, 1, 4, 236, 1951.
- 8.—Botella-Llusia, J.—Fisiología Femenina. Científico Médica. Barcelona, Madrid, 1949.
- 9.—Butenandt, A., y col.—M. Ztschr., Physiol. Chem., 229, 185, 192, 1934.
- 10.—Callow, N. H.—The Lancet, 2, 565, 1936.
- 11.—Callow, N. H.; Callow, R. K., y Emmens, C. W.—J. Endocrinol., 1, 76, 1939. — 2, 188, 1940. — Biochem. J., 33, 559, 1939.
- 12.—Cañadell, J. M.—Trastornos del crecimiento y del desarrollo sexual. J. Janes, editor, Barcelona, 1949.
- 13.—Cañadell, J. M.—Suprarrenales. Ed. Científico Médica, Barcelona, Madrid, 1953.
- 14.—Cooper, I. S.; Mac Carty, C. S., y Rynearson, E. H.—“Gynecomastia in paraplegic males”. J. Neurosurg., 1950, 7/4 (364-367).
- 15.—De Gennes, L.; Deltour, G.—Presse Medical, 36, 754, 1951.
- 16.—Dingemanse, E., y Huis in't Veld, L. G.—“De vitscheiding van neutrale 17-ketosteroiden in de urine tijdens de behandeling met ACTH”. Med. Tijdschr. Geneesk., 1950, 3/30 (2.182-2.187), Amsterdam.
- 17.—Dobriner, K.; Lieberman, S., y col.—Sciences, 95, 534, 1942 — 99, 494, 1944.
- 18.—Dorfmann, R. I.—“The hormones”, Academic Press, New York, 1948.
- 19.—Finkler, R. S., y Cohn, G. M.—“Acromegaly”, J. Newark Beth Israel Hosp., 1952, 3/1 (26-47).
- 20.—Grollman, Arthur.—Endocrinología. Ed. Seix Barral, Barcelona, 1951.
- 21.—Goldzieher, Max.—Endocrinología Práctica. Ed. Miguel Servet, Barcelona, Madrid, 1936.
- 22.—Hamlen, E. C.; Carter, F. B.; Wortham, J. T., y Zanartu, J.—“Male pseudohermaphroditism: some endocrinological and psychosexual aspects”. Amer. J. Obstet. Gynec. 1951, 61/1 (1-19).
- 23.—Hamburger, Chr., y Sprechler, N.—“The influence of steroid hormones on the hormonal activity of the adenohipophysis in men. Acta Endocrinol. Kbh., 1951, 7/1-4 (167-195), Copenhagen.

- 24.—Haslam, R. M., y Kline, W.—“Micro-method for determination of urinary alfa-ketosteroids by digitonin fractionation and colorimetric estimation”, *Lancet*, 1952, 1/6 (285-288), London.
- 25.—Houssay, Héctor E. J.—*Hipófoso y Crecimiento*. Ed. El Ateneo, Buenos Aires, 1947.
- 26.—Huppe, J., y Mellinghoff, K.—“Über die Beziehungen zwischr vitamin E und männlichem sexualhormon (17-ketosteroidaus-scheidung nach peroraler Zufuhr von alfa-tocopherol-acetat beim gesunden Mann)”. *Exerpta Médica*, vol. 6, N° 10 (p. 461, N° 2.079), Amsterdam, 1952.
- 27.—Keifer, W. S.; Worham, J. T.; Zanartu, J., y Hamblen, E. C.—“The Laurence-Moon-Bield's Syndrome: a confused symptom complex”. *Amer. J. Obstet. Gynec.*, 1950, 60/4 (721-730).
- 28.—Kepler, E. J., y Locke, W.—*Hiperfunción Suprarrenal Crónica*. Tratado de Endocrinología Clínica (J. C. Mussio Fournier). Ed. Kraft, Buenos Aires, 1950.
- 29.—Kinsell, L. W.; Olson, F.; Boling, L.; Partridge, J., y Margen, S. “Modification of the clinical and metabolic effects of ACTH by dietary means”. *J. Clin. Endocrinol.*, 1951, 11/9 (1.039-1.033), U.S.A.
- 30.—Kowalewski, K.—“Les variations quotidiens d'élimination de 17-cetosteroides urinaires neutres chez l'homme”. *Ann. Endocrinol.*, París, 1950, 11/1 (82-87).
- 31.—Landan, R. L.; Knowlton, K.; Lugibihl, K.; Brandt, M., y Kenyon, A. T.—“The anabolic effects of chorionic gonadotropin in normal young men”. *J. Clin. Invest.*, 1950, 29/5 (619-639), U.S.A.
- 32.—Laroche, G.; Coteel, A., y Delor, J.—*Annales d'endocrinol.*
- 33.—Lederer, J.; Devis, R.—“Esquisse d'une pathologie des relations thiro-cortici-surréaliennes”. *Schweiz. Med. Wschr.*, 1951, 81/41 (1.020-1.023).
- 34.—Marafión, Gregorio.—“Anomalías Congénitas y Enfermedades Endocrinas”. Publicaciones de la Real Academia de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales de Madrid, con motivo de su Centenario. Tomo 1, pág. 1 a 13, 1949.
- 35.—Marafión, Gregorio.—*Manual de diagnóstico etiológico*. Ed. Espasa-Calpe, Madrid, 1952.
- 36.—Marafión, Gregorio.—“Concepto Actual del Síndrome Adiposo-Hipogenital con Malformaciones Congénitas”. *Simposium de Problemas Actuales de Medicina Interna (Libro Homenaje al Doctor Rozabal)*, Marbán, editor, Madrid, 1953.
- 37.—Marafión, Gregorio.—*El Crecimiento y sus Trastornos*. Edit. Espasa-Calpe, Madrid, 1953.
- 38.—Marenzi, A. D.; Cardini, C. E.; Banfi, R. S.; Velallonga, F. A. S.—*Bioquímica Analítica Cuantitativa*. Ed. El Ateneo, Buenos Aires, 1947.
- 39.—Mason, H. L., y Kepler, E. J.—*J. Biol. Chem.*, 160-225, 1945.
- 40.—Merivale, W. H. H.—“The excretion of pregnadiol and 17-ketosteroids during the menstrual cycle in benign hirsutism”. *J. Clin. Path.*, 1951, 4/1 (78-84).
- 41.—Molinar, J., y Szendroi.—“Az adnwxmirigyek szerepe a sperma 17-letosteroid képzésében”. *Magyar Szóbeszt*, 1950, 3/4 (325-328).

- 42.—Morgano, G., y Liverato, E.—“L'eliminazione urinario dei 17-chetosteroidi in giovani donne sanne ed euriniche nelle varie fasi del ciclo menstruale”, Arch. “E. Maraglisno”, Pat. Clin. 1950, 5/1 (109-116).
- 43.—Mussio Fournier, J. C.—Síndrome Adiposogenital. Tratado de Endocrinología Clínica. Ed. Kraft, Buenos Aires, 1950.
- 44.—Mussio Fournier, J. C., y Albrieux, A. S.—Fisiología del Testículo. Tratado de Endocrinología Clínica (J. C. Mussio Fournier). Ed. Kraft, Buenos Aires, 1950.
- 45.—Mussio Fournier, J. C.—La Pubertad. Tratado de Endocrinología Clínica. Ed. Kraft, Buenos Aires, 1950.
- 46.—Newkom, S., y Relmond, A.—Experimentia, 6, 62, 1950.
- 47.—Newkom, S.—Schweitz. Med. Wochem., 81, 35, 833, 1951.
- 48.—Pasqualini, Rodolfo.—Endocrinología. Ed. El Ateneo, Buenos Aires, 1951 (2ª edición).
- 49.—Pearlman, W. H.—J. Biol. Chem., 136, 807, 1940. — Endocrinology, 30, 270, 1942.
- 50.—Pincus, G., y Hoagland, H.—“Steroid excretion and Stress of flying”. Aviation Med., 173, agosto 1943.
- 51.—Pittaluga, Gustavo.—Clínica y Laboratorio. Ed. Fresneda, La Habana, 1947.
- 52.—Porovne Vomberger, F.—Los 17-cetosteroides en la diabetes insípida. Tesis doctoral. Instituto de Patología Médica, Madrid, 1952.
- 53.—Ruzica, B., y col.—Helv. Clin. Acta, 17, 1934. — Naturwissenshafen, 23, 46, 1935.
- 54.—Santos Ruiz, A.; Gómez Maestro, D. V., y Botella-Llusia, J.—“Excreción de los 17-cetosteroides neutros tras la inyección de gonadotrofina coriógica”. Acta Ginec., Madrid, 1951, 2/2 (103-108).
- 55.—Scotti, G.—“La determinazione dei 17-chetosteroidi urinari in dermatosi a sfondo endocrino”. G. Ital. Derm. Sif. 1950, 91/5 (365-367).
- 56.—Selye, Hans.—Endocrinología. Salvat Editores, Barcelona, Madrid, 1952.
- 57.—Soskin, Samuel.—Progresos de la Endocrinología Clínica. Ed. Científico-Médica, Barcelona, Madrid, 1951.
- 58.—Sposito, M., y Pelosio, C.—“Comportamento della eliminazione dei 17-chetosteroidi nelle endocrinopatie”. Med. Internaz., 1950, 58/5 (212-216).
- 59.—Sprechler, M.—“Investigations on the urinary excretion of corticoids and 17-ketosteroids during the administration of adrenocorticotrophic hormones (ACTH)”. Acta Endocrinol., Kbh., 1950, 5/2 (101-142), Copenhagen.
- 60.—Wenner, R., y Eichenberger, E.—“Die Ausscheidung von 17-detosteroiden nach cerschiender medikation von androgenem hormon bei der Frau achweiz”, De. Wschr., 1950, 80/7 (177-178).
- 61.—West, C. D.; Tyler, F. H., y Brown, H.—“The effects of intravenous testosterone on nitrogen and electrolite metabolism”. J. Clin. Endocrinol., 1951, 11/8 (833-842), U.S.A.

- 62.—Wilkins, Lawson.—“The diagnosis and treatment of endocrin disorders in childhood and adolescence”. Ed. Ch. C. Thomas, Ill., U.S.A., 1950.
- 63.—Zimmermann, W.—“Die 17-ketosteroide”. Dtsch. Med. Wschr., S., 1.363, 1951.
- 64.—Zondek, Hermann.—“Caquexia Hipofisaria”. Tratado de Endocrinología Clínica (J. C. Mussio Fournier), Ed. Kraft, Buenos Aires, 1950.

LA MORTALIDAD POR ENFERMEDADES CARENCIALES EN VENEZUELA EN EL DECENIO 1940-1949

José María Bengoa
Instituto Nacional de Nutrición

Fermin Vélez Boza
Instituto Nacional de Nutrición

Ricardo de Shelly Hernández
Asesor Técnico en Estadística Vital de la División de Epidemiología
y Estadística Vital del Ministerio de Sanidad y Asistencia Social

CAPÍTULO I ANTECEDENTES

Los estudios estadísticos de morbilidad y mortalidad por las diferentes enfermedades carenciales fueron realmente iniciados en Venezuela en forma metódica y científica con la creación de la División de Epidemiología y Estadística Vital del Ministerio de Sanidad y Asistencia Social en el año 1940. Dicha División ha publicado cada año un Anuario donde se encuentran los datos oficiales de nuestra morbilidad por enfermedades transmisibles y de la mortalidad por causas patológicas, siendo éstos la principal fuente de información que se ha utilizado en el presente estudio.

Basándose en los datos de estos Anuarios, uno de los coautores (1) publicó en el año 1948 un estudio de la morbilidad y mortalidad por enfermedades carenciales en Venezuela durante los años 1938 a 1945 y donde describía la evolución presentada por dichas enfermedades en el país, formulando una serie de observaciones y conclusiones acerca de ellas.

Habiendo transcurrido cinco años desde dicha publicación, se juzgó interesante realizar un estudio del período 1945-1949, o mejor desde 1940 hasta 1949, para obtener una visión integral del desarrollo de dichas enfermedades durante el decenio que permitiese llegar al conocimiento del cuadro letal del país y de sus modalidades más importantes, edades más vulnerables, zonas del país de mayor prevalencia, etc.

Estos estudios presentan un gran interés, pues permiten orientar la acción del Ministerio de Sanidad y Asistencia Social, en especial del Instituto Nacional de Nutrición, hacia aquellas enfermedades, edades o zonas más afectadas del país, utilizando estos estudios de mortalidad como índice que refleja en cierto modo el estado de nutrición de la población.

A este fin, el Dr. J. M. Bengoa efectuó unas investigaciones estadísticas acerca de la incidencia de las enfermedades carenciales según la edad, observando que el grupo de 1 a 4 años era el más afectado por ellas, y con el propósito de realizar un estudio completo del problema se solicitó la colaboración del Prof. R. de Shelly Hernández, Asesor Técnico en Estadística Vital de la División de Epidemiología y Estadística Vital del M. S. A. S., cuyo médico-jefe, el Dr. Darío Curiel, amablemente, dió todas las facilidades para la obtención de los datos con los cuales se ha realizado el presente trabajo.

CAPÍTULO II

LA POBLACION DE VENEZUELA DE 1940 A 1949. SU CLASIFICACION POR GRUPOS DE EDADES Y DISTRIBUCION PORCENTUAL. IMPORTANCIA DE LA POBLACION INFANTIL.

La estimación de la población de Venezuela y de Caracas, por grupos de edades y para los años 1940 a 1949, se ha hecho empleando los datos de los censos del 7 de diciembre de 1941 y del 26 de noviembre de 1950.

Como no ha sido posible obtener la distribución porcentual de los grupos de edades correspondientes al último de los cen-

sos mencionados, ha sido necesario utilizar la distribución acusada por el Censo del año 1941. No se cree que el uso de dichos valores introduzca modificaciones muy marcadas en los resultados publicados en los cuadros 1 y 2 y gráfico 1 que siguen, ya que es bien sabido en dinámica demográfica que los cambios que sobrevienen en las proporciones correspondientes a cada grupo de edad se manifiestan en forma discreta en el transcurso de los años y, en general, a medida que va envejeciendo la población.

Sin embargo, es posible que la distribución porcentual de la población a contar del año 1946 sea ligeramente más alta en los grupos de 20 a 40 años, debido al aflujo anormal de una inmigración económicamente activa que ascendió a cerca de 86.000 personas durante el cuatrienio 1946-1949.

El método utilizado ha sido el del crecimiento aritmético que obedece a una ecuación (*) en la cual se parte de la hipótesis de que la población crece anualmente en una cantidad fija, representada por el promedio anual del crecimiento demográfico ocurrido durante el periodo inter-censal.

Se hace observar que nuestra población es joven, ya que los niños menores de 5 años constituyen cerca del 15% y del 12% de la población total, de Venezuela y de Caracas, respectivamente, mientras que en los Estados Unidos, por ejemplo, este promedio es sólo de 8%.

Conviene, por lo tanto, interpretar y comparar con mucha cautela coeficientes de enfermedades carenciales (que se manifiestan sobre todo en la población infantil) correspondientes a diferentes países y que están calculados sobre la población total. Estas comparaciones se pueden hacer con coeficientes específicos, es decir, con aquellos calculados sobre la población infantil en la que se registraron los casos de defunciones.

(*) $Y_{\alpha} = Y_a + \frac{Y_b - Y_a}{b - a} \times (\alpha - a)$, en la que Y representa la población; a, la fecha del primer censo; b, la fecha del segundo censo, y α la fecha buscada.

CUADRO N° 1

**POBLACION ESTIMADA DE LA REPUBLICA DURANTE LOS AÑOS 1940 A 1949, CLASIFICADA POR GRUPOS DE EDADES
Y DISTRIBUCION PORCENTUAL CORRESPONDIENTE**

GRUPOS DE EDADES	1940	1941	1942	1943	1944	1945	1946	1947	1948	1949	Distribución porcentual
- 1 año	122.591	126.818	131.046	135.273	139.500	143.728	147.955	152.182	156.410	160.637	3,341
1 - 4 años	428.757	443.542	458.327	473.111	478.897	502.682	517.467	532.252	547.036	561.821	11,685
5 - 9 „	496.162	513.271	530.380	547.488	564.599	581.708	598.816	615.927	633.036	650.145	13,522
10 - 19 „	834.617	863.398	892.179	920.957	949.740	978.519	1.700.300	1.036.080	1.064.860	93.640	22,746
20 - 29 „	667.592	690.612	713.633	736.653	759.674	782.696	805.715	828.736	851.757	874.778	18,194
30 - 39 „	447.507	462.939	478.370	493.800	509.233	524.665	540.096	555.528	570.959	586.390	12,196
40 - 49 „	327.008	338.284	349.560	360.835	372.113	383.389	394.665	405.942	417.218	428.949	8,912
50 - 59 „	185.483	191.879	198.275	204.670	211.067	217.463	223.859	230.255	236.651	243.047	5,055
60 - 69 „	102.337	105.866	109.394	112.923	116.452	119.981	123.510	127.039	130.568	134.097	2,789
70 y más	57.241	59.215	61.189	63.162	65.136	67.110	69.084	71.058	73.032	75.006	1,560
TOTALES	3.669.295	3.795.824	3.922.353	4.048.872	4.175.411	4.301.941	4.428.469	4.554.999	4.681.527	4.808.056	100,000

NOTA: La población ha sido estimada con los datos de los Censos del 7-12-41 y 26-11-50, y mediante el método de la progresión aritmética.

La distribución etaria corresponde a la del Censo del 7-12-41.

CUADRO N° 2

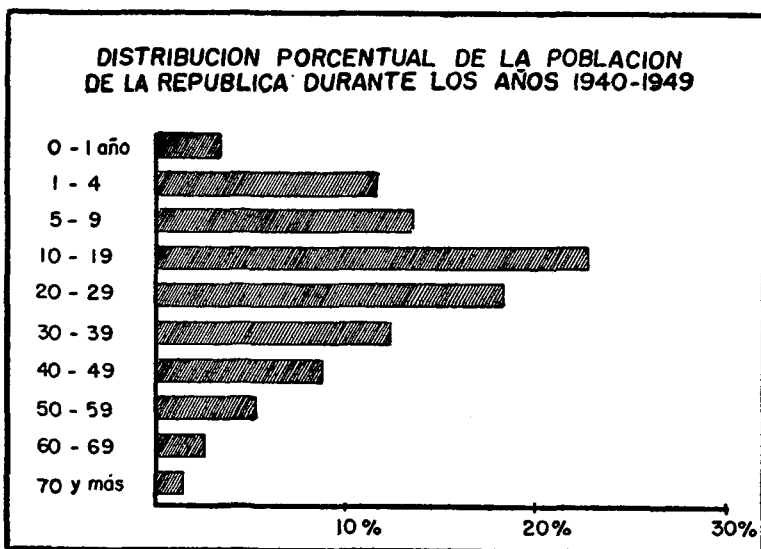
**POBLACION ESTIMADA DE CARACAS DURANTE LOS AÑOS 1940 A 1949, CLASIFICADA POR GRUPOS DE EDADES
Y DISTRIBUCION PORCENTUAL CORRESPONDIENTE**

EDAD	Distribución porcentual	1940	1941	1942	1943	1944	1945	1946	1947	1948	1949
- 1 año	2,97	6.951	7.675	8.400	9.125	9.849	10.574	11.299	12.024	12.748	13.473
1 - 4 años	9,18	21.484	23.724	25.964	28.204	30.444	32.684	34.924	37.164	39.404	41.644
5 - 9 ..	8,84	20.688	22.845	25.002	27.159	29.317	31.474	33.631	35.788	37.945	40.102
10 - 19 ..	28,00	49.148	54.271	59.395	64.523	69.644	74.770	79.892	85.016	90.142	95.264
20 - 29 ..	22,77	53.289	58.849	64.405	69.957	75.545	81.069	86.627	92.183	97.738	103.297
30 - 39 ..	14,46	33.841	37.369	40.897	44.426	47.955	51.483	55.011	58.540	62.068	65.596
40 - 49 ..	10,07	23.567	26.024	28.481	30.938	33.396	35.853	38.310	40.767	43.224	45.681
50 - 59 ..	5,67	13.269	14.659	16.037	17.420	18.804	20.187	21.571	22.954	24.338	25.721
60 - 69 ..	3,22	7.536	8.321	9.107	9.899	10.678	11.464	12.250	19.036	13.821	14.607
70 y más	1,82	4.260	4.703	5.147	5.591	6.035	6.480	6.924	7.368	7.812	8.256
TOTALES	100,00	234.033	258.434	282.835	307.236	331.637	356.038	380.439	404.840	429.240	453.641

NOTA: La población ha sido estimada con los datos de los Censos del 7-12-41 y 26-11-50, y mediante el método de la progresión aritmética.

La distribución porcentual etaria corresponde a la del Censo del 7-12-41.

DIAGRAMA N° 1



CAPÍTULO III

MORTALIDAD POR ENFERMEDADES CARENCIALES
EN GRUPOS INFANTILES

*Algunos estudios anteriores y mortalidad en niños de
1 a 4 años de edad en la ciudad de Caracas durante
los años 1940-1949*

a) Se ha señalado el hecho de que entre los grupos de poblaciones más vulnerables a la desnutrición se hallan los niños, y entre éstos los pre-escolares.

Entre los mejores estudios realizados en Venezuela en materia de enfermedades carenciales se encuentran, sin duda, los de los grupos de pediatras y puericultores, quienes han estudiado a fondo el cuadro clínico de estos procesos patológicos.

Los estudios de este grupo de investigadores comienzan, en 1938, con dos observaciones de P. Oropeza y C. Castillo (2) acerca de un cuadro, llamado por sus autores *síndrome policarencial*, correspondiente en ambos casos a niños de 4 años. Los estudios posteriores de M. Franco (3), A. Zubillaga y Barrera Moncada (3) y R. Zubillaga (4) coinciden en indicar la mayor frecuencia entre los pre-escolares.

Así, R. Zubillaga (4), sobre un total de 530 historias del síndrome policarencial revisadas por el autor en el hospital de Barquisimeto, encuentra la mayor frecuencia entre los niños de 1 a 2 años y de 2 a 7 años.

Miguel Ruiz (5), sobre un total de 521 historias revisadas de casos clínicos en el Hospital de Niños de Caracas, encuentra la siguiente distribución:

De 0 a 12 meses	0%
„ 1 a 2 años	51,43%
„ 2 a 7 años	43,57%
„ 7 a 12 años	4,99%

Creemos que por 0 a 12 meses el autor considera a los menores de 1 año; por 1 a 2 años, a los niños de 1 año o más, pero que no han cumplido los dos años, y así sucesivamente.

También A. Zubillaga y Barrera Moncada (3) encontraron las mayores frecuencias entre la población de 1 a 2 años y de 2 a 7 años.

Todos estos autores han trabajado exclusivamente con material infantil, por lo que únicamente pueden señalar la mayor frecuencia del síndrome policarencial en un grupo determinado de edades, pero comprendida siempre entre la población infantil.

Era, por lo tanto, de algún interés determinar también el grupo de edad más vulnerable a la desnutrición en general, incluyendo todas las enfermedades carenciales y comprendiendo en el análisis a todos los grupos de edades.

Se trata, pues, de analizar el problema de la desnutrición como causa de muerte en relación con las edades, y en especial con el grupo de edad de 1 a 4 años, el más vulnerable a la desnutrición, de acuerdo con las cifras de mortalidad.

En este periodo de vida (1 a 4 años), las principales causas de muerte en Venezuela fueron, en 1946, y por orden de importancia, las siguientes:

Diarrea y enteritis	35,74%	del total de muertes diagnosticadas		
Tuberculosis	5,77%	"	"	"
Sarampión	5,56%	"	"	"
Avitaminosis	5,44%	"	"	"
Paludismo	4,33%	"	"	"

Es decir, más del 5% de las muertes diagnosticadas en la República, en el grupo de 1 a 4 años de edad, obedecieron su causa a la desnutrición, especialmente al cuadro denominado por Oropeza de *síndrome policarencial*.

Se reúnen a continuación en el cuadro N° 3 los datos de la mortalidad capitalina que se refieren a los años 1940-1949:

CUADRO N° 3

MORTALIDAD EN NIÑOS DE 1 A 4 AÑOS OCURRIDA EN CARACAS DURANTE EL PERIODO 1940-1949,
ESPECIFICADA POR CIERTAS CAUSAS

CAUSAS DE MUERTE	1940	1941	1942	1943	1944	1945	1946	1947	1948	1949	Total
Diarrea y enteritis	121	151	159	130	199	165	112	86	134	59	1.316
Tuberculosis	38	31	44	51	50	51	41	34	48	35	423
Neumonías	35	26	33	57	49	34	46	39	45	36	400
Muertes violentas y accidentales	12	19	12	15	18	16	18	21	29	4	164
Enfermedades carenciales	8	16	12	21	32	22	11	2	4	5	133
Tosferina	1	0	4	44	4	12	3	32	6	4	110
Difteria	0	10	10	7	15	10	4	5	5	4	70
Sarampión	1	2	9	4	18	6	15	2	3	7	67
Procesos tíficos	4	7	3	5	8	1	1	3	3	3	38
Otras causas	104	71	83	114	131	111	109	99	87	101	1.010
TOTALES	324	333	369	448	524	428	360	323	364	258	3.731
Incidencia de la mortalidad por enfermedades carenciales por 1.000 defunciones generales	25	48	32	47	61	51	31	6	1	2	36

CAPÍTULO IV

MORTALIDAD DIAGNOSTICADA POR ENFERMEDADES
CARENCIALES EN VENEZUELA DE 1940 A 1949. MORTA-
LIDAD ESTIMADA Y COEFICIENTES POR 100.000
HABITANTES

Nos interesa conocer, durante el período 1940-1949, y desde el punto de vista nutricional, cuál fué el número de personas que fallecieron en dicho período, debido a enfermedades carenciales, y su proporción sobre la mortalidad general, para poder conocer la importancia que presentaron y poder medir su intensidad en función de las demás y de la población de la cual proceden.

Esto se puede determinar del estudio de los datos de la División de Epidemiología y Estadística Vital del Ministerio de Sanidad y Asistencia Social publicados en sus Anuarios, de los cuales hemos hecho un resumen que presentamos en los cuadros Nos. 4 y 5.

En el cuadro N^o 4 figura la mortalidad ocurrida por enfermedades carenciales diagnosticadas en Venezuela durante los años 1940 a 1949, pero ha de tomarse en consideración que en la mortalidad general por todas causas, cerca de la mitad de las defunciones carecen de diagnóstico médico y se hallan clasificadas bajo el rubro "Causas de muertes no especificadas o mal definidas". Es lógico suponer que en esa segunda mitad de la mortalidad total, cuyas causas de muerte se desconocen, las defunciones por enfermedades carenciales ocurren en las mismas proporciones que las observadas en la primera mitad correspondiente a las defunciones diagnosticadas.

Tomando en cuenta el porcentaje de la mortalidad diagnosticada sobre la mortalidad total para cada año, se han estimado en el cuadro N^o 5 las defunciones que muy posiblemente han debido ocurrir por enfermedades carenciales en Venezuela y los correspondientes coeficientes por 100.000 habitantes que miden la fuerza real de esta mortalidad durante los años 1940 a 1949.

CUADRO N° 4

NUMERO DE DEFUNCIONES DIAGNOSTICADAS POR ENFERMEDADES CARENCIALES EN VENEZUELA DURANTE LOS AÑOS 40-49

ENFERMEDADES CARENCIALES

Año	Escorbuto	Beri-Beri	Pelagra	Raquitismo	Avitaminosis	Totales
1940	5	16	5	63	33	122
1941	6	6	11	59	61	143
1942	12	12	11	59	82	176
1943	10	4	7	53	127	201
1944	12	7	18	67	214	318
1945	5	9	22	56	208	300
1946	6	17	35	75	279	412
1947	8	5	10	37	224	284
1948	6	6	16	50	160	238
1949	9	7	14	45	152	227

CUADRO N° 5

MORTALIDAD ESTIMADA POR ENFERMEDADES CARENCIALES EN VENEZUELA DURANTE LOS AÑOS 1940 A 1949 Y COEFICIENTES CORRESPONDIENTES POR 100.000 HABITANTES

Años	Defunciones	Coefficientes
1940	293	7,90
1941	335	8,80
1942	419	10,73
1943	588	14,70
1944	774	18,86
1945	718	17,10
1946	866	20,14
1947	678	15,43
1948	457	10,17
1949	435	9,47

DIAGRAMA N° 2

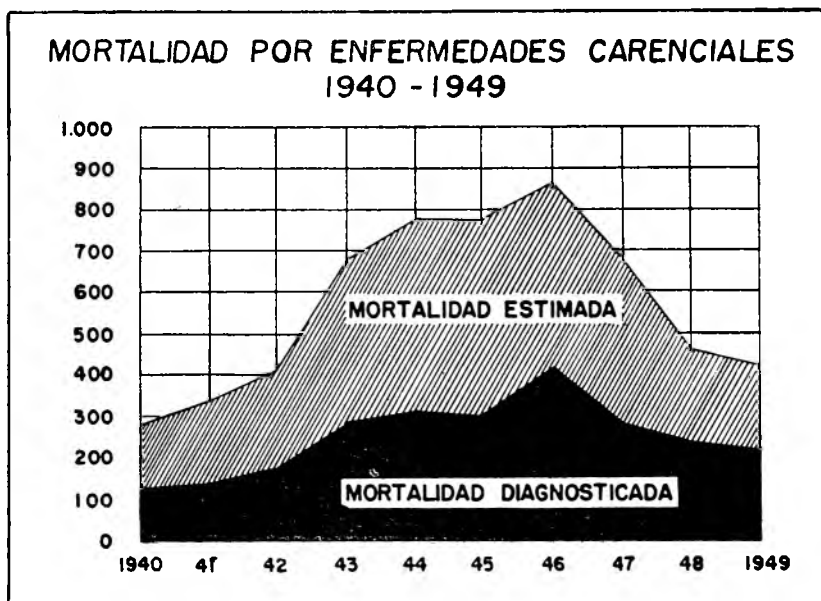
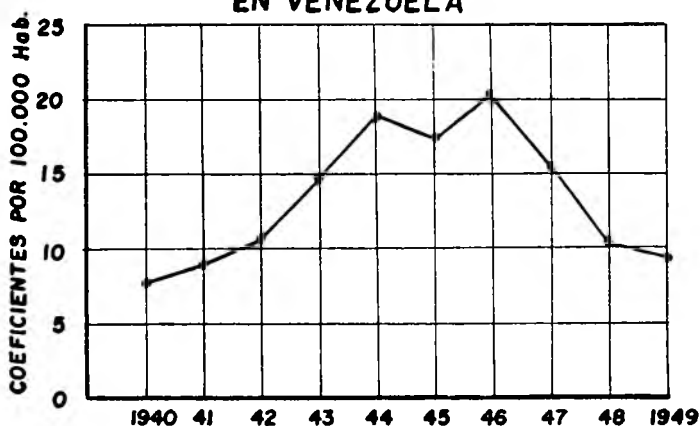
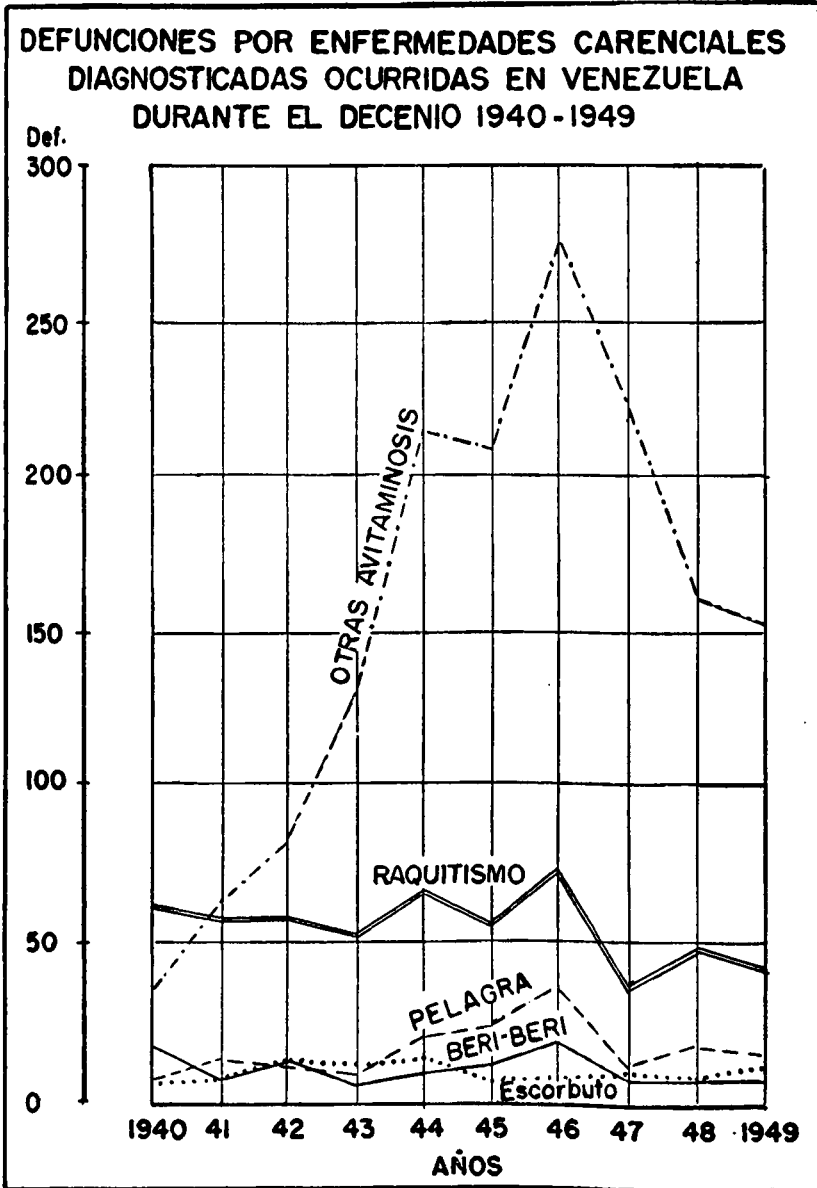


DIAGRAMA N° 3
**COEFICIENTES ESTIMADOS DE MORTALIDAD
POR ENFERMEDADES CARENCIALES
EN VENEZUELA**



Los datos del cuadro 5 han sido proyectados gráficamente en los diagramas 2 y 3 y se puede observar la evolución progresiva de estas enfermedades, que alcanzan su cúspide en el año 1946, para iniciar luego un descenso regular hasta el año 1949.

DIAGRAMA N° 4



Nota: Véase cuadro N° 4

CAPÍTULO V

MORTALIDAD POR ENFERMEDADES CARENCIALES EN
VENEZUELA DURANTE LOS AÑOS 1946 A 1949,
CLASIFICADA POR GRUPOS DE EDADES

En el cuadro N° 6 se puede apreciar la evolución de la mortalidad por enfermedades carenciales durante el período 1946-1949 y la influencia ejercida de acuerdo con la edad.

En el análisis de los datos estadísticos que se presentan en los cuadros Nos. 7 al 10 se ha medido la intensidad relativa de las defunciones por avitaminosis en función de la mortalidad total diagnosticada, obteniéndose así los coeficientes de mortalidad de enfermedades carenciales por 1.000 defunciones diagnosticadas.

Al examinar estos últimos cuadros, que abarcan el cuatrienio 1946-1949, se observa que el coeficiente es el más alto en las edades comprendidas entre 1 y 4 años, oscilando de 31 a 54% durante ese lapso; dichos coeficientes experimentaron un ascenso en la mitad del referido período y luego un descenso seguido de un nuevo ascenso en 1949.

Este fenómeno también se observa en el grupo de 5 a 9 años de edad, aunque con menos intensidad, lo cual es de gran interés para las campañas pro-mejoras de la alimentación en las edades estudiadas.

Por otra parte, se puede también observar que la mortalidad diagnosticada en cifras absolutas y relativas es la más alta en las edades de 1 a 4 años.

CUADRO N° 6

MORTALIDAD POR AVITAMINOSIS OCURRIDA EN VENEZUELA DURANTE LOS AÑOS 1946, 1947, 1948 Y 1949, CLASIFICADA POR GRUPOS DE EDADES

GRUPOS DE EDADES	ESCORBUTO				BERI - BERI				PELAGRA				RAQUITISMO				OTRAS AVITAMINOSIS				TOTALES			
	1946	1947	1948	1949	1946	1947	1948	1949	1946	1947	1948	1949	1946	1947	1948	1949	1946	1947	1948	1949	1946	1947	1948	1949
0 - 1 año	3	3	2	4	—	—	—	—	1	2	2	2	22	20	16	10	40	54	4	24	69	79	60	40
1 - 4 años	3	1	3	5	3	—	1	3	22	5	5	7	43	15	30	31	163	112	73	97	229	133	112	143
5 - 9 ..	—	1	—	—	2	1	—	1	5	1	—	1	7	1	2	3	43	25	14	14	57	29	16	19
10 - 19 ..	—	1	—	—	2	—	—	—	—	—	—	2	1	1	1	—	8	5	8	—	11	7	9	2
20 - 29 ..	—	—	—	—	1	—	1	—	1	—	2	—	—	—	—	—	3	5	—	2	11	5	3	2
30 - 39 ..	—	1	—	—	3	1	2	—	1	—	1	—	—	—	1	—	4	1	5	3	9	3	8	4
40 - 49 ..	—	1	—	—	2	1	—	1	—	2	2	—	1	—	—	—	4	7	2	7	6	11	4	8
50 - 59 ..	—	—	—	—	2	—	—	—	1	—	2	2	1	—	—	—	6	3	5	1	9	3	7	3
60 - 69 ..	—	—	—	—	1	1	2	1	1	—	2	—	—	—	1	—	5	6	7	2	7	7	12	3
70 y más	—	—	—	—	1	1	—	1	—	—	—	—	—	—	—	—	5	6	6	2	4	7	7	3
TOTALES	6	8	5	9	17	5	6	7	35	10	16	14	75	37	50	45	279	224	160	152	412	284	238	227

CUADRO N° 7
MORTALIDAD POR ENFERMEDADES CARENCIALES EN VENEZUELA,
CLASIFICADA POR GRUPOS DE EDADES (AÑO 1946)

GRUPOS POR EIDADES	MORTALIDAD diagnosticada TOTAL		MORTALIDAD por enfermedades carenciales		COEFICIENTES específicos de mortalidad de enfermedades carencia- les por 1.000 defunciones diagnosticadas
	Cifras absolutas	Repartición porcentual	Cifras absolutas	Repartición porcentual	
Menores de 1 año	6.628	21,6	69	16,7	10,4
De 1 a 4 años	4.297	14,0	229	55,6	53,3
De 5 a 9 años	1.074	3,5	57	13,8	53,1
De 10 a 19 años	1.660	5,4	11	2,7	6,6
De 20 a 29 años	2.899	9,4	11	2,7	3,8
De 30 a 39 años	2.893	9,4	9	2,2	3,1
De 40 a 49 años	2.747	8,9	6	1,4	2,2
De 50 a 59 años	2.532	8,2	9	2,2	3,6
De 60 a 69 años	2.452	8,0	7	1,7	2,8
De 70 y más años	3.587	11,6	4	1,0	1,1
Totales	30.769	100	412	100	13,4

CUADRO N° 8
MORTALIDAD POR ENFERMEDADES CARENCIALES EN VENEZUELA,
CLASIFICADA POR GRUPOS DE EDADES (AÑO 1947)

GRUPOS POR EIDADES	MORTALIDAD TOTAL diagnosticada		MORTALIDAD por enfermedades carenciales		COEFICIENTES específicos de mortalidad de enfermedades carencia- les por 1.000 defunciones diagnosticadas
	Cifras absolutas	Repartición porcentual	Cifras absolutas	Repartición porcentual	
Menores de 1 año	7.048	23,9	79	27,8	11,2
De 1 a 4 años	3.264	11,1	133	46,8	40,7
De 5 a 9 años	817	2,8	29	10,2	35,5
De 10 a 19 años	1.536	5,2	7	2,5	4,6
De 20 a 29 años	2.755	9,3	5	1,8	1,8
De 30 a 39 años	2.821	9,5	3	1,0	1,1
De 40 a 49 años	2.883	9,8	11	3,9	3,8
De 50 a 59 años	2.395	8,1	3	1,0	1,2
De 60 a 69 años	2.399	8,1	7	2,5	2,9
De 70 y más años	3.591	12,2	7	2,5	1,9
Totales	29.509	100	284	100	9,6

CUADRO N° 9
MORTALIDAD POR ENFERMEDADES CARENCIALES EN VENEZUELA,
CLASIFICADA POR GRUPOS DE EDADES (AÑO 1948)

GRUPOS POR EIDADES	MORTALIDAD TOTAL diagnosticada		MORTALIDAD por enfermedades carenciales		COEFICIENTES específicos de mortalidad de enfermedades carencia- les por 1.000 defunciones diagnosticadas
	Cifras absolutas	Repartición porcentual	Cifras absolutas	Repartición porcentual	
Menores de 1 año	7.914	25,3	60	25,2	7,6
De 1 a 4 años	3.608	11,5	112	47,1	31,0
De 5 a 9 años	796	2,5	16	6,7	20,1
De 10 a 19 años	1.522	4,8	9	3,8	5,9
De 20 a 29 años	2.812	8,9	3	1,2	1,1
De 30 a 39 años	2.907	9,2	8	3,3	2,7
De 40 a 49 años	2.940	9,4	4	1,7	1,3
De 50 a 59 años	2.485	7,9	7	2,9	2,8
De 60 a 69 años	2.473	7,9	12	5,2	4,8
De 70 y más años	3.910	12,6	7	2,9	1,8
Totales	31.367	100	238	100	7,6

CUADRO N° 10
MORTALIDAD POR ENFERMEDADES CARENCIALES EN VENEZUELA,
CLASIFICADA POR GRUPOS DE EDADES (AÑO 1949)

GRUPOS POR EIDADES	MORTALIDAD TOTAL diagnosticada		MORTALIDAD por enfermedades carenciales		COEFICIENTES especificos de mortalidad de enfermedades carencia- les por 1.000 defunciones diagnosticadas
	Cifras absolutas	Repartición porcentual	Cifras absolutas	Repartición porcentual	
Menores de 1 año	8.031	26,6	40	17,7	5,0
De 1 a 4 años	3.268	10,8	143	63,0	43,8
De 5 a 9 años	743	2,5	19	8,4	25,6
De 10 a 19 años	1.419	4,7	2	0,9	1,4
De 20 a 29 años	2.455	8,1	2	0,9	0,8
De 30 a 39 años	2.724	9,0	4	1,7	1,5
De 40 a 49 años	2.714	9,0	8	3,5	2,9
De 50 a 59 años	2.380	7,9	3	1,3	1,3
De 60 a 69 años	2.564	8,5	3	1,3	1,2
De 70 y más años	3.888	12,9	3	1,3	0,8
Totales	30.186	100	227	100	7,5

CAPÍTULO VI

DISCUSION Y COMENTARIOS

Aun reconociendo las grandes lagunas que pueden presentar los diagnósticos por enfermedades carenciales y admitiendo que la desnutrición se halla como patología de fondo en otros muchos procesos, el estudio de la mortalidad tiene siempre un gran valor para el mejor conocimiento del problema en el país. Por otro lado, la tendencia de los coeficientes de mortalidad analizada conjuntamente con los resultados de encuestas constituye una inestimable orientación acerca de las campañas que deben organizarse en una política de alimentación adecuada.

En los cuadros que se han venido presentando en este trabajo hay hechos de profunda significación que tal vez eran insospechados aun para los trabajadores especializados en salud pública y en nutrición. Así, en el cuadro N° 3, en el cual se dan los resultados de la mortalidad en Caracas en el grupo de edades de 1 a 4 años, se puede apreciar que la avitaminosis, que coincide probablemente con el síndrome policarencial descrito por Oropeza, Zubillaga, Barrera Moncada, Vizcarrondo, Franco, Tovar y otros, y más conocido en el exterior con el nombre de *Kwashiorkor*, constituye la quinta causa de muerte. Debe destacarse, además, el hecho de que en la primera causa de mortalidad, que la constituye la diarrea y enteritis y que casi alcanza el 50% del total de fallecimientos en dicho grupo de edad, así como en la segunda causa, que es la tuberculosis, tiene la desnutrición y aun el cuadro policarencial una fuerte contribución. Considerando únicamente los diagnósticos médicos de avitaminosis o síndrome policarencial, o en su conjunto más exacto, de enfermedades carenciales, el cuadro N° 3 da la cifra de 133 fallecimientos en diez años, es decir, un promedio anual en la ciudad de Caracas de 13,3 muertes. Esta cifra de mortalidad es superior a las que en dicho grupo de edad ofrecen la tosferina (110 muertes en diez años), la difteria (70 muertes), el sarampión (67 muertes) y los procesos tíficos (38 muertes).

Analizando la evolución que ha venido teniendo aquella mortalidad en los diferentes años, desde 1940 a 1949, se aprecia un incremento progresivo hasta el año 1944, cayendo rápidamente en los años siguientes, hasta el punto de que en los

años 1948 y 1949 solamente se registraron en Caracas 4 ó 5 muertes por enfermedades carenciales.

En dicho grupo de edad (1 a 4 años) por cada 1.000 defunciones el coeficiente de la mortalidad por enfermedades carenciales fué el siguiente entre los años de 1940 a 1949:

1940	...	25
1941	...	48
1942	...	32
1943	...	47
1944	...	61
1945	...	51
1946	...	31
1947	...	6
1948	...	1
1949	...	2

El promedio en los diez años es de 36 fallecimientos por enfermedades carenciales por cada 1.000 defunciones generales.

En el cuadro N° 4 se ha sintetizado el problema de la mortalidad por enfermedades carenciales en Venezuela. Su análisis y comentario es de gran interés. En cuanto a la mortalidad por todas las enfermedades carenciales se observa un aumento progresivo desde 1940 hasta 1946, año en que se inicia un franco descenso. Como ya se ha señalado anteriormente, estas cifras indican únicamente la mortalidad realmente diagnosticada, pero teniendo en cuenta que una gran parte de fallecimientos ocurren sin ser vistos por los médicos, se ha efectuado una estimación aproximada de la cifra que probablemente se acerca más a la realidad. Según se aprecia en el cuadro N° 5, la mortalidad por enfermedades carenciales se ha acercado en algunos años al millar, en tanto que en 1948 y 1949 la cifra se puede estimar en 450 aproximadamente. El cálculo es en todo caso conservador porque es perfectamente admisible suponer que la población que no cuenta con asistencia médica (la población rural dispersa) tiene con toda seguridad una mayor mortalidad por enfermedades carenciales que la del grupo visto y atendido por los médicos.

De acuerdo con las cifras señaladas más arriba, el coeficiente de mortalidad por 100.000 habitantes es en los últimos años aproximadamente de 10, aun cuando en los años de 1944 a 1946 se acercó a 20.

Dentro del grupo de enfermedades carenciales figura como primera causa la que aparece en los certificados de defunción con el nombre vago e impreciso de avitaminosis, y teniendo en cuenta que recae principalmente en el grupo de edad de 1 a 4 años, es de suponer que corresponda al síndrome poli-carencial o Kwashiorkor.

La segunda causa de muerte recae sobre el raquitismo, aunque, probablemente, no corresponde exactamente a la entidad nosológica conocida como tal.

Como tercera causa aparece la pelagra, con cifras que oscilan entre 10 y 20 anualmente. Debe destacarse el hecho de que en 1946 hubo 45 fallecimientos diagnosticados de pelagra. El escorbuto y el beri-beri tienen cifras muy similares, fluctuando entre 5 y 10 muertes anuales, salvo alguna excepción. Todas estas cifras corresponden únicamente a los fallecimientos realmente diagnosticados por los médicos, y habría que duplicarlas, por lo menos, para lograr una estimación más cónsona con la realidad y los comentarios hechos más arriba.

En los cuadros 7, 8, 9, 10, 11, 12 y 13 se aprecia que la mortalidad se manifiesta sobre todo en el grupo infantil, siendo la edad de 1 a 4 años la que tiene una mayor mortalidad por enfermedades carenciales, hasta el punto de que del total de fallecimientos por enfermedades carenciales en el cuatrienio que comprende los años 1946 a 1949, que fué de 1.166, recayeron sobre el grupo de 1 a 4 años 622 defunciones, lo que representa el 53,3%. Esto es tanto más significativo cuanto que la mortalidad total diagnosticada en dichos grupos de edad fué únicamente de 14.437, es decir, el 12%. Por otra parte, el coeficiente de mortalidad por enfermedades carenciales por cada 1.000 defunciones diagnosticadas (cuadro N° 11) es de 43,1 en el grupo de 1 a 4 años, y de 35,3 en el grupo de 5 a 9 años.

En los demás grupos de edades los coeficientes por 1.000 defunciones diagnosticadas fluctúan entre 1 y 4, valores muy inferiores a los encontrados en los grupos pre-escolares.

Estos hechos nos indican que especialmente el grupo de 1 a 4 años, y seguido muy de cerca por el de 5 a 9 años, son los más vulnerables a la mortalidad por desnutrición, de lo que se deduce que la campaña de carácter asistencial y educativo que se lleva a cabo en el país debería dirigirse, de ma-

nera muy especial, sobre dicha población infantil, lo cual ya ha sido también indicado por el Dr. Pastor Oropeza.

Las defunciones por enfermedades carenciales diagnosticadas que figuran en el cuadro N° 4 han sido proyectadas gráficamente en el diagrama N° 4, y se pueden apreciar las fluctuaciones anuales acusadas por estas cinco enfermedades durante el decenio estudiado.

En el diagrama N° 5, que sigue, se ponen de manifiesto los porcentajes que corresponden al número de defunciones en cada grupo de edad con relación al total, tanto para la mortalidad general, que alcanzó a 121.260 defunciones, como para las enfermedades carenciales, que sumaron 1.166 muertes.

Para completar el análisis de la mortalidad por enfermedades carenciales se piensa llevar a cabo, próximamente, el estudio de su distribución por Entidad Federal y por meses, con el propósito de lograr una visión más amplia de este problema.

CUADRO N° 11

ENFERMEDADES CARENCIALES EN VENEZUELA, CON SUS MORTALIDAD TOTAL DIAGNOSTICADA Y MORTALIDAD POR RESPECTIVOS COEFICIENTES POR 1.000 DEFUNCIONES DIAGNOSTICADAS, ESPECIFICADAS POR GRUPOS DE EDADES, DURANTE EL CUATRIENIO 1946-1949

EDADES	MORTALIDAD TOTAL diagnosticada (años 1946-1949)	MORTALIDAD por enfermedades carenciales (años 1946-1949)	Coefficiente por 1.000 defunciones diagnosticadas (años 1946-1949)
0 - 1	29.621	248	8,4
1 - 4	14.437	622	43,1
5 - 9	3.430	121	35,3
10 - 19	6.137	29	4,7
20 - 29	10.421	21	2,0
30 - 39	11.354	24	2,1
40 - 49	11.284	28	2,5
50 - 59	9.712	23	2,4
60 - 69	9.888	29	2,9
70 y más	14.976	21	1,4
Totales	121.260	1.166	96,2

CUADRO N° 12

MORTALIDAD POR ENFERMEDADES CARENCIALES EN VENEZUELA, ESPECIFICADA POR GRUPOS DE EDADES, Y DISTRIBUCION PORCENTUAL DURANTE EL CUATRIENIO 1946-1949

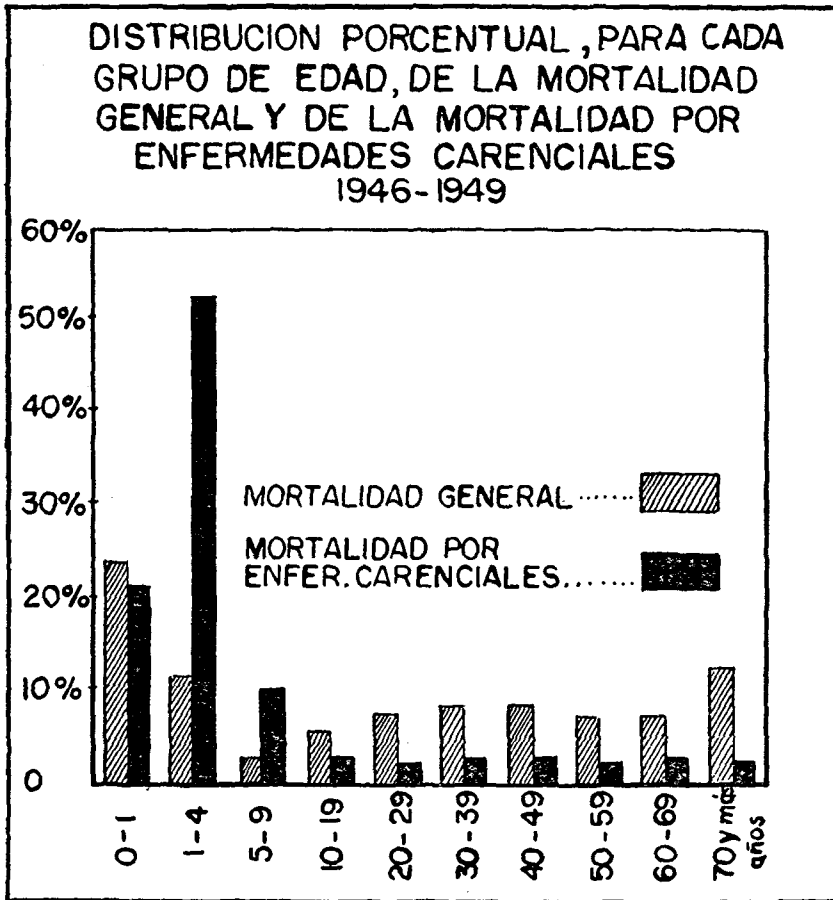
EDADES	MORTALIDAD por enfermedades carenciales (años 1946 a 1949)	DISTRIBUCION PORCENTUAL
0 - 1 año	248	21,3
1 - 4 años	622	53,3
5 - 9 "	121	10,4
10 - 19 "	29	2,5
20 - 29 "	21	1,8
30 - 39 "	24	2,1
40 - 49 "	28	2,4
50 - 59 "	23	1,9
60 - 69 "	29	2,5
70 y más años	21	1,8
TOTALES	1.166	100

CUADRO N° 13

MORTALIDAD TOTAL DIAGNOSTICADA Y MORTALIDAD POR ENFERMEDADES CARENCIALES EN VENEZUELA, ESPECIFICADAS POR GRUPOS DE EDADES Y DISTRIBUCION PORCENTUAL, CORRESPONDIENTES AL CUATRIENIO 1946-1949

GRUPOS DE EDADES	MORTALIDAD TOTAL DIAGNOSTICADA		Mortalidad por enfermedades carenciales	
	Número de defunciones	Distribución %	Número de defunciones	Distribución %
0 - 1 año	29.621	24,4	248	21,3
1 - 4 años	14.437	11,9	622	53,3
5 - 9 „	3.430	2,8	121	10,4
10 - 19 „	6.137	5,1	29	2,5
20 - 29 „	10.421	8,6	21	1,8
30 - 39 „	11.354	9,3	24	2,1
40 - 49 „	11.284	9,5	28	2,4
50 - 59 „	9.712	8,0	23	1,9
60 - 69 „	9.888	8,1	29	2,5
70 y más años	14.976	12,3	21	1,8
TOTALES	121.260	100	1.166	100

DIAGRAMA N° 5



Nota: Véase cuadro N° 13

RESUMEN

Se presenta un estudio acerca de la mortalidad por enfermedades carenciales en Venezuela correspondiente a los años de 1940 hasta 1949 (10 años).

Como puntos más destacados se señalan los siguientes:

- 1º Por cada 100.000 habitantes la mortalidad por enfermedades carenciales es de 10 anualmente (promedio).
- 2º El 53% de la mortalidad por enfermedades carenciales corresponde a niños de 1 a 4 años de edad.
- 3º Por cada 1.000 fallecimientos de niños de 1 a 4 años, 36 corresponden a enfermedades carenciales.
- 4º El 61% de las enfermedades carenciales recae sobre la conocida con el nombre de síndrome policarencial (Kwashiorkor).
- 5º Los autores indican la conveniencia de intensificar la campaña contra la desnutrición del país, de manera especial sobre los pre-escolares.

SUMMARY

The present paper deals with a study on mortality in Venezuela during the period 1940-1949. The most important results are:

- 1) The mortality rate from malnutrition was 10 cases per 100.000 people.
- 2) 53% of the total mortality from malnutrition were children of 1-4 years of age.
- 3) In this group (children of 1-4 years) 36 of every 1000 death were due to malnutrition.
- 4) 61% of the cases classified under the general term of malnutrition were probably kwashiorkor (*síndrome policarencial*).
- 5) Special mention is made on the importance of the problem in children of 1-4 years of age.

ZUSAMMENFASSUNG

In der vorliegenden Arbeit wird die durch Mangelkrankungen verursachte Mortalität in Venezuela während der 10 Jahres-perioden 1940-1949 untersucht.

Folgende Punkte werden hervorgehoben:

- 1) Die Mortalität durch Mangelkrankheiten beträgt im Jahre durchschnittlich 10 Todesfälle pro 100.000 Einwohner.
- 2) 53% der durch Mangelkrankheiten verursachten Todesfälle fallen auf 1-4 Jahre alte Kinder.
- 3) Von je 1000 Todesfällen bei 1-4 Jahre alten Kindern werden 36 durch Mangelkrankheiten verursacht.
- 4) 61% der Mangelkrankungen werden auf das sogenannte Polykarensyndrom (Kwashiorkor) zurückgeführt.
- 5) Es wird empfohlen, den Kampf gegen die Unterernährung ganz besonders auf die Kinder vor dem Schulalter zu lenken.

BIBLIOGRAFIA

- (1) F. Vélez. — "La Alimentación y Nutrición en Venezuela", capítulo Mortalidad y Morbilidad por Avitaminosis en Venezuela. *Rev. San. y Asis. Soc.* Vol. XIII, Nos. 1-2, Enero-Abril 1948, págs. 115-127.
- (2) P. Oropeza y A. Castillo. — *Bol. Hosp.* Nos. 6-7-8. 1938.
- (3) A. Zubillaga y G. Barrera Moncada. — *Prim. Jor. de Puer. y Pediat.* 1943.
- (4) R. Zubillaga. — Tesis doctoral, 1947.
- (5) M. Ruiz. — Algunas observaciones sobre Patología de la Infancia Caraqueña. *SEM*, Nos. 63-64, pág. 46. 1940.

LABORES DEL INSTITUTO

ANTE LA III CONFERENCIA SOBRE PROBLEMAS DE NUTRICION EN AMERICA LATINA

Informe que presenta Venezuela acerca de las realizaciones en el campo de la Nutrición desde la II Conferencia, celebrada en Río de Janeiro en 1950, hasta la fecha.

INTRODUCCION.—Desde que se celebró la Segunda Conferencia Latino-Americana de Nutrición en Río de Janeiro en el año 1950, hasta mediados de 1953, la labor desarrollada en Venezuela en materia de nutrición puede considerarse altamente satisfactoria, no solamente por los programas iniciados en dicho lapso, sino por las realizaciones prácticas obtenidas especialmente en el campo de la acción social.

Puede afirmarse que prácticamente todos los programas recomendados en la Conferencia de Río de Janeiro han sido cumplidos en mayor o menor escala en Venezuela.

Antes de entrar a examinar con detalle las realizaciones cumplidas de cada una de las recomendaciones de la Segunda Conferencia, es de interés señalar que la estructura que ha adquirido recientemente el Instituto Nacional de Nutrición le permite abordar múltiples aspectos que hasta 1950 ofrecían grandes dificultades. Especialmente es de destacar el comienzo exitoso de un Plan de Investigación y Ayuda a la Embarazada, que en los dos años de experiencia se han podido ya sacar conclusiones de algún valor práctico.

También es de destacar el incremento que ha recibido la enseñanza de la nutrición en los distintos niveles docentes, que comprende desde la enseñanza post-universitaria hasta los cursos del personal auxiliar en el campo de la Salud Pública. Entre esta labor docente sobresale la Escuela Nacional de Dietistas, creada en 1950.

En conformidad con los numerales de las recomendaciones de la Conferencia de Río de Janeiro y haciendo referencia

especialmente a los puntos que señala la "Nota de la Agenda Provisional" de la Tercera Conferencia, las realizaciones en el campo de la nutrición práctica en Venezuela en los tres últimos años se pueden sintetizar así:

I. *Adopción de una política y programas de nutrición adecuados.*—Realmente la coordinación completa y absoluta de la política alimenticia es difícil alcanzar en un problema tan vasto y complejo, pero el avance obtenido en Venezuela en los tres últimos años ha sido considerable en este sentido. Las Agencias sobre las que recae la adopción de medidas de fomento y mejoramiento agrícola son fundamentalmente cuatro: Ministerio de Agricultura y Cría, Banco Agrícola y Pecuario, Instituto Agrario Nacional y Corporación Venezolana de Fomento. Recientemente estos cuatro organismos han logrado coordinar una gran parte de la política crediticia y de fomento agrícola y los resultados han sido francamente satisfactorios, por lo cual es de esperar que en un futuro cercano se logre un programa en cierto modo unificado en todas sus fases de la política de producción y distribución.

En la práctica no existe ningún organismo administrativo que centralice todas las actividades de orden agrícola y nutricional, tal como podría ser un Ministerio de Alimentación, según se recomendó en la Conferencia de Río de Janeiro. Sin embargo, el Instituto Nacional de Nutrición está alerta ante cualquier desajuste que pueda verificarse en la política nacional de alimentación, informando al Gobierno de las medidas más convenientes en cada caso.

En varias oportunidades se ha recomendado la creación de una Comisión Nacional de Alimentación, que se encargaría de dirigir, con un carácter normativo, no ejecutivo, la política de alimentación del país. Es muy posible que una Comisión de esta índole pueda surgir en cuanto el Gobierno realice un reajuste de las funciones que fueron señaladas al Comité Nacional de Enlace con la F. A. O. Esta solución parecería la más viable dadas las condiciones de organización política administrativa del país.

II. *Extensión de los programas de nutrición a las zonas rurales.*—En consideración a la importancia que tiene la experimentación de un programa que tienda hacia el mejoramiento de las condiciones de vida de la población rural, el Gobierno de Venezuela creó en julio de 1951 una Unidad Ex-

perimental de Nutrición que se anexó al Centro Experimental Rural de Salud Pública que venía funcionando desde años anteriores. Esta Unidad, que actualmente tiene un carácter estrictamente local, va a ser extendida, en colaboración con la Organización Mundial de la Salud, a una zona de influencia regional de características netamente agrícolas y rurales.

El Centro Experimental está situado en Santa Teresa del Tuy, lugar cercano a Caracas.

La Unidad de Nutrición abarca un programa de investigación, educación y asistencia. En el campo de la investigación comenzó sus labores en el mes de septiembre de 1951, realizando una encuesta de alimentación en 152 familias con la colaboración de 12 alumnas de la Escuela Nacional de Dietistas, quienes permanecieron en el lugar por espacio de quince días. La encuesta fué realizada por el método del inventario e incluyendo datos referentes a las condiciones económicas y sociales.

La labor educativa se desarrolla por medio de Demostradoras del Hogar Campesino, quien se ocupa de organizar cursillos a las amas de casa, y señoritas de la localidad, charlas a embarazadas, escolares, etc.

El plan asistencial (siempre bajo una orientación al mismo tiempo educativa) se ocupa de centralizar los servicios de Estación de Leche para madres y Comedor Escolar, habiéndose organizado además un Comedor para pre-escolares y otro para embarazadas.

La Unidad de Nutrición de Santa Teresa del Tuy constituye, pues, un programa experimental en vista de las posibilidades futuras que puedan existir de extender planes semejantes a otros lugares de la República.

Con este ensayo se cumple el propósito del Ministerio de Sanidad y Asistencia Social de organizar, en colaboración con los Despachos de Educación y Agricultura y Cría, un Centro Rural de tipo normativo que, a la vez de educar, investigar, asistir y experimentar, concluya con orientaciones positivas en los aspectos de mejoramiento de la vida, de la producción y del bienestar colectivo.

En este programa colaboran, además, la Dirección de Salud Pública, el Patronato Nacional de Comedores Escolares y el Gobierno del Estado Miranda.

III. *Alimentación escolar.*—Los problemas de alimentación del escolar están confiados, en nuestro país, al Patronato Nacional de Comedores Escolares, organismo autónomo dependiente del Ministerio de Sanidad y unido íntimamente con la División de Higiene Escolar del citado despacho. Fundado en 1946, ha tenido como principal trance la creación de Comedores Escolares, medio que se ha considerado como el más eficaz para atacar el problema de la hipoalimentación, tan frecuente entre los alumnos que asisten a nuestros planteles. La mayoría de las recomendaciones que con relación a estos servicios fueron hechas en la Conferencia de Nutrición de 1950 habían sido ya tenidas en cuenta en el programa de requisitos que el Patronato había fijado como de obligatorio cumplimiento en los Comedores inaugurados bajo su patrocinio.

Entre estos requisitos figuran:

- a) Selección previa de los candidatos a ingreso en los Comedores, mediante examen médico e investigación de las condiciones económico-sociales de la familia.
- b) Administración gratuita de un menú equilibrado en el que necesariamente deben estar presentes aquellos alimentos protectores que nunca o sólo en contadas ocasiones figuran en la dieta de las clases poco acomodadas.
- c) Aprovechamiento de la estancia del niño en el Comedor para impartirle conocimiento de Nutrición y fomentar en él la creación de hábitos de Higiene y Urbanidad.

El crecimiento de estos servicios desde 1950 ha sido el siguiente: al terminar el curso escolar de 1949-50 existían 219 Comedores Escolares, en los que diariamente se servía almuerzo a 36.650 escolares; para julio de 1953, el número de Comedores se había elevado a 305, y los escolares que diariamente disfrutaban del beneficio del almuerzo son 51.337. En el cuadro que se acompaña se da una visión más acabada de este desarrollo:

Año	Comedores	Escolares asistentes	Almuerzos servidos
1950	215	36.650	7.693.433
1951	247	41.370	9.147.296
1952	294	48.855	10.324.683
1953 (Primer Semestre)	305	51.337	5.947.320

Es conveniente advertir que la mayoría de estos Comedores funcionan en locales construidos exprofeso, la mayoría como anexos a los grupos escolares que en proporción apreciable vienen siendo creados en todo el país y que es norma establecida por las autoridades competentes que en lo sucesivo no se edifique ninguna escuela de más de 400 niños sin la existencia del correspondiente local destinado al Comedor.

La preparación de personal ha sido objeto también de especial interés. Para capacitar a las Directoras Ecónomas de los Comedores se celebran cursos regulares en Caracas, donde las candidatas, previo un examen de selección, reciben clases de Dietética, Administración de Servicios Colectivos, Cultura General, Arte Culinario, Higiene Escolar y Educación Higiénica.

Durante el periodo transcurrido se han celebrado los siguientes cursillos:

1950 (2º semestre)	49	alumnas
1951	25	„
1952	52	„
1953	61	„

En el año 1953 se ha iniciado a título de ensayo el reparto de un vaso de leche fresca (250 cc.) a los escolares de Caracas, quienes contribuían a cubrir el costo del servicio pagando cada vaso a la mitad de su precio de venta. Once mil alumnos se han beneficiado en este ensayo. En atención al éxito logrado y a la magnífica acogida que dicha iniciativa ha tenido entre los padres, los educadores y las higienistas, se proyecta para el próximo año hacerla extensiva a toda la población escolar de Caracas, que se eleva a unos 80.000 alumnos.

IV. *Alimentación de obreros.*—El Gobierno de Venezuela ha intensificado notablemente la organización de las instituciones destinadas a suministrar alimentación adecuada a los obreros.

En 1950 funcionaban 32 Comedores Populares y 32 Industriales, habiendo alcanzado a principios de 1953 a 40 y 38, respectivamente.

El número de cubiertos servidos a la población obrera aumentó de 3.741.080 en 1950 a 6.482.759 en 1952.

Cada cubierto ofrece de 1.000 a 1.200 calorías; 30 a 40 gramos de proteínas; 20 a 30 gramos de grasa y 150 gramos de

hidrato de carbono. Minerales y vitaminas se ofrecen en cantidades que sobrepasan del 50% de las necesidades diarias.

A precio de costo se suministra además un vaso de leche, que lo consume la mayor parte de los comensales.

En los tres años comprendidos desde 1950 a 1952, ambos inclusive, el índice del costo de vida aumentó en Venezuela 14 puntos, siendo en 1950 de 142 y en 1952 de 156. En el campo de la alimentación el costo de la vida aumentó de 132 (1950) a 142 (1952), es decir, 10 puntos.

Paralelamente al ligero aumento del costo de la vida observado en dichos años, el salario nominal medio aumentó desde Bs. 16,65 a Bs. 21,55, el cual, reflejado en índice de salario nominal, supone un aumento de 185,0 a 239,4, tomando como base 100 el año 1945.

En consecuencia, el salario real ha aumentado de 130,3 a 153,5 en dicho período de tiempo.

Estos hechos señalan que la presión ejercida por el alza de los precios de los artículos básicos de consumo familiar sobre la masa de la población ha sido contrarrestada ventajosamente por el ascenso de los salarios nominales, y que, en consecuencia, han mejorado las condiciones de vida de los trabajadores del Distrito Federal y paralelamente en el resto de la República.

Período	Índice salario nominal	(1946=100) Índice costo de vida	Índice salario real
1950:			
Primer semestre .	185,0	142,0	130,3
Segundo semestre	186,2	145,9	127,6
1951:			
Primer semestre .	189,8	152,7	124,3
Segundo semestre	205,0	155,0	132,3
1952:			
Primer semestre .	221,2	155,0	142,7
Segundo semestre	239,4	156,0	153,5

* Datos suministrados por el Banco Central de Venezuela. Memoria 1952-1953.

Este movimiento en el salario real hubiera justificado que el Gobierno Nacional aumentara el precio del cubierto en los Comedores Populares, pero considerando que los Comedores

Populares deben de cumplir una función social-económica y al mismo tiempo educativa, mantuvo el precio de Bs. 1 al igual que en los años anteriores, y mientras en 1950 el costo del cubierto representaba 1/16 del salario nominal medio, en 1952 representó 1/20, lo cual constituye una mayor ventaja económica para la clase trabajadora.

V. *Encuestas alimentarias.*—En los tres últimos años se han realizado seis encuestas de alimentación: dos en el medio urbano y cuatro en el medio rural. El número de familias ha fluctuado entre 24 y 152 en cada Municipio y los resultados se han venido publicando en la revista “Archivos Venezolanos de Nutrición”.

El criterio seguido respecto a la selección de la muestra ha sido diverso. En algunos casos, cuando el universo era conocido y relativamente homogéneo, se obtuvo la muestra al azar por números aleatorios. En los universos heterogéneos se practicó una estratificación previa, de la cual se extrajo la muestra al azar. Las muestras al azar se adoptaron principalmente cuando la muestra era relativamente grande con relación al universo.

El personal empleado ha sido el que posee el Instituto Nacional de Nutrición, constituido por seis nutricionistas dedicadas especialmente a esta finalidad. Cuando el número de familias era grande se escogió un grupo de alumnas de la Escuela Nacional de Dietistas, sirviéndoles al mismo tiempo de prácticas.

Los formularios que se emplearon fueron los mismos en todas las encuestas. Se utilizó el sistema del “inventario”, realizando el inventario de víveres, tanto la víspera como el último día de la encuesta.

Se evitaron siempre las épocas que tradicionalmente constituyen un cambio en la vida familiar: Navidades, Carnaval, Semana Santa, etc. También se tuvo en cuenta las épocas de las cosechas, ya que especialmente en cuanto a las frutas se refiere, existen variaciones estacionales de gran importancia.

Las encuestas duraron siete días, empleándose otros siete días para la preparación del personal y en las instrucciones a las familias.

Durante el año 1952 se nombró una Comisión por iniciativa del Ministerio del Trabajo, con el fin de preparar las bases

para la realización de una gran encuesta nacional de condiciones de vida de los trabajadores. El Instituto Nacional de Nutrición formó parte de esa Comisión y de dicha encuesta se obtendrán los datos necesarios para el estudio de la alimentación de la clase trabajadora en la escala nacional.

Aunque existen algunas diferencias entre los datos obtenidos en la encuesta de consumo y los resultados de las Hojas de Balance de Alimentos, en general se observan bastantes semejanzas cualitativas y cuantitativas, lo cual permite afirmar que la realización de encuestas en pequeña escala, cuando las muestras han sido bien seleccionadas, ofrecen buenos resultados para las interpretaciones de las condiciones de alimentación en los distintos grupos sociales.

VI. *La nutrición en los Centros de Salud Pública.* — El Instituto Nacional de Nutrición ha elaborado cuatro planes de categoría y dimensiones diferentes, de acuerdo con las denominaciones siguientes (totalmente convencionales):

- A.—Plan mínimo.
- B.—Plan intermedio.
- C.—Plan completo.
- D.—Plan integral.

Estos cuatro planes están orientados en dos sentidos:

- a) Van del más sencillo (mínimo) al más complejo (integral).
- b) El plan mínimo es el comienzo en cualquier Centro (urbano o rural) y el integral es el final, para ser incorporado solamente en una región sanitaria.

Es decir que el plan mínimo puede desarrollarse en cualquier Unidad Sanitaria o Medicatura Rural que cuente con Enfermeras de Salud Pública o Visitadoras Rurales. Para las Unidades Sanitarias B, C y Centros de Salud Pública será un plan mínimo (de comienzo) a fin de desarrollar en el futuro el plan intermedio (final).

Para las Unidades Sanitarias, que comenzarán también con el plan mínimo, podrán extender su campo de acción hasta el plan integral.

Distinguidos así los distintos planes, veamos el programa y medios de cada uno de ellos:

A.—PLAN MINIMO.

Definición: Se entiende por plan mínimo un programa de escasas dimensiones técnicas que mantendrá un trabajo definido en materia de nutrición, desarrollado por las Enfermeras de Salud Pública como parte de sus labores ordinarias.

Medios: Las Enfermeras de Salud Pública son las ejecutoras del programa, bajo la supervisión de sus jefes respectivos, tanto en la esfera local como en la nacional.

No se precisan, como es obvio, médicos especialistas en nutrición, salvo para las funciones de supervisión.

No hay costo adicional al presupuesto.

Programa: Comprende dos puntos fundamentales:

- a) Obtención de datos (hábitos, ingresos, etc.).
- b) Labor educativa.

B.—PLAN INTERMEDIO.

Definición: Se entiende por plan intermedio la realización de un programa de nutrición en los Centros de Salud Pública, por intermedio de dietistas. Comprende, en consecuencia, el plan mínimo ya anunciado, más nuevas actividades específicas. No exige personal médico especializado.

Objetivos:

- a) Mejoramiento de la alimentación familiar.
- b) Mejoramiento de la alimentación de las colectividades homogéneas (internados, asilos, etc.).

Medios: Una Dietista graduada, como mínimo, por cada Centro de Salud o Unidad Sanitaria, tipos B o C. Una Dietista por cada 100.000 habitantes en Unidades tipo A.

Costo: Proporcional al número de Dietistas necesarias.

El programa:

- a) Comprende íntegramente el plan mínimo desarrollado por las Enfermeras de Salud Pública, supervisado por la Dietista.
- b) Investigación, educación e información en las colectividades homogéneas de la localidad (internados, colegios, asilos, etc.).
- c) Control, organización y supervisión de los programas de ayuda a grupos vulnerables: Comedores Escolares, Comedores Populares, desayunos a embarazadas, etc.

- d) Ampliación del programa educativo del plan mínimo.

C.—PLAN COMPLETO.

Definición: El plan completo corresponde a la creación de un Servicio de Nutrición en las Unidades Sanitarias, incluyendo uno o varios Médicos especialistas en nutrición y un grupo adecuado de Dietistas. Queda excluido el campo de acción rural.

Objetivos: Debe alcanzar toda la política nutricional y de alimentación local o municipal para localidades de más de 50.000 habitantes.

Medios: Se precisa de uno o varios Médicos Sanitarios especializados en nutrición social, las Dietistas comprendidas en el plan intermedio y las Enfermeras Sanitarias.

Programa: Pendiente de elaboración.

D.—PLAN INTEGRAL.

Comprendería lo siguiente:

- a) Plan completo en la Unidad Sanitaria tipo A.
- b) Planes intermedios en las Unidades Sanitarias B y C.
- c) Plan intermedio en los Centros de Salud.
- d) Plan mínimo en las Medicaturas Rurales.

Todo ello en un programa de acción coordinada en las regiones sanitarias.

De los cuatro planes, solamente el mínimo se está llevando a la práctica en los actuales momentos.

Para el desarrollo de los demás planes se espera la preparación del personal necesario.

VII. *Educación para el público.* — Para la realización del programa educativo el Instituto cuenta con el Consejo Informativo de Educación Alimenticia (CIDEA), sociedad civil creada con fines de divulgación y para mejorar los hábitos de alimentación del pueblo venezolano. Este organismo está patrocinado, a través del Instituto Nacional de Nutrición, por los Ministerios de Educación y de Sanidad y Asistencia Social y la Asociación Internacional Americana. Emplea en el cumplimiento de sus funciones los medios pu-

blicitarios de prensa, radio, publicaciones, cine y correspondencia, y además la acción en las escuelas, por ser tan importantes los niños en toda campaña formativa. Sin embargo, de todos y cada uno de esos vehículos se ha hecho un estudio especial sobre la práctica, a fin de ajustar el *modus operandi* a las necesidades peculiares del Servicio. Los resultados se expresan sintéticamente a continuación:

Un cálculo estimativo indicaría que CIDEA sirvió en el periodo comprendido entre 1949 y 1950 a 1.615.400 personas, a través de sus diversos instrumentos de divulgación; y a 5.623.640 personas entre 1951 y 1952. Esas labores pueden sintetizarse así:

En los años 1949 y 1950 el Departamento de Unidades Móviles realizó 636 proyecciones, a las que asistieron 336.000 personas, usando tres películas, para diez minutos de duración, producidas por CIDEA, y 30 del mismo tipo adquiridas. A las funciones que a título de colaboración dieron las unidades móviles del Servicio de Alfabetización del Ministerio de Educación asistieron 18.600 personas.

El Departamento de Radio transmitió 175 horas a través de 15 emisoras y tuvo una sintonía de 55.000 radioyentes por mes.

El Departamento de Educación fundó 69 Clubes de Nutrición, que totalizaban 18.500 alumnos y asociaban a 69 profesores, y dictó 85 cursos de Nutrición.

El Departamento de Publicaciones editó 381.000 folletos a un costo de Bs. 32.853, o sea de Bs. 0,412 por ejemplar.

El Departamento de Prensa sirvió a un promedio de siete periódicos, de los cuales tres también promedialmente y sobre la base de un mes publicaron los noticieros y los artículos que en número de 160 se les remitían y para los que se calcula un público de 200.000 personas.

El Departamento de Distribución e Información por Correspondencia distribuyó 460.367 piezas divulgativas y contestó 700 cartas.

En los años 1951 y 1952 se produjo una película a base de una nueva orientación técnica y ajustada a todas las características psicológicas y sociales del ambiente venezolano, para 15 minutos de proyección; y se adquirieron 52 más para diez minutos.

Las Unidades Móviles de la Institución realizaron 1.056 pro-

yecciones para 70.933 asistentes. Para el mejor éxito de la divulgación cinematográfica se crearon en diversas localidades 20 comités integrados por personas favorablemente vinculadas, los que a la vez están dispuestos a trabajar por el mejor éxito de toda la obra de CIDEA.

Cuarenta y seis emisoras hicieron 7.323 emisiones de diversos programas de CIDEA en un tiempo total de 612 horas y una sintonía de 422.000 radioyentes.

Los Clubes de Nutrición llegaron al número 85 de profesores asociados y 30.000 alumnos. Los cursos de Nutrición fueron aumentados a 101, se editaron dos unidades de trabajo y se fundaron tres centros de barrio para concentrar en cada sector de población las actividades de divulgación. Además fueron escritos 12 libretos de radio escolar.

El costo por ejemplar de las publicaciones fué rebajado de Bs. 0,412 a Bs. 0,035, y fueron editados 4.366.400 folletos, en lo que se invirtió la suma de Bs. 160.716,33.

Fueron servidos mensualmente 35 periódicos, de los que se recortaron 1.600 publicaciones de CIDEA. Se calcularon 358.000 lectores.

Fueron distribuidas por el Departamento de Distribución e Información por Correspondencia 2.137.484 piezas, y 1.885 cartas fueron contestadas. El período 1951-1952 se terminó con 2.591 suscriptores fijos.

VIII. Preparación de personal. — El Gobierno Nacional se ha preocupado de la preparación del personal técnico en nutrición a través del Servicio de Docencia del Instituto Nacional de Nutrición. Para cumplir este cometido se programó la preparación de personal en dos categorías:

- 1ª Preparación de personal técnico en nutrición para labores específicas en el campo.
- 2ª Complementación con conocimientos de nutrición del personal para labores generales que forma el Ministerio de Sanidad y Asistencia Social.

En el primer grupo se planeó la preparación de personal de dos tipos principales:

- 1º Curso de Médicos Higienistas-Nutrólogos, destinado a médicos higienistas que habrán de especializarse en los problemas sanitarios de la nutrición y cuya actividad

se contempla en los planes completo e integral de Salud Pública.

- 2º Dietistas para las labores sanitarias contempladas en los planes intermedio, completo e integral, así como para hacerse cargo de servicios de alimentación de colectividades sanas y enfermas.

El curso de Médicos Nutrólogos no ha podido ser realizado todavía, aunque se contempla su iniciación en un futuro próximo. En cuanto a las dietistas, ya el programa está en pleno desarrollo, habiéndose fundado en 1950 la Escuela de Dietistas. En dicha Escuela se aceptan personas del sexo femenino con certificado de instrucción secundaria general, maestras graduadas, enfermeras graduadas y trabajadoras sociales. El curso consta de tres años, si bien los dos primeros fueron de naturaleza intensiva, habiéndose realizado en sólo dos años, debido a la urgencia de personal de esta naturaleza. El programa de estudios comprende las materias necesarias para llevar al alumnado en la época de su graduación a una capacidad suficiente para conocer correctamente los puntos que se expresan a continuación:

- 1º Establecimiento de fórmulas dietéticas adecuadas para toda persona sana, en particular:
 - a) Pre-escolares.
 - b) Escolares.
 - c) Adolescentes.
 - d) Adultos.
 - e) Ancianos.
 - f) Mujeres embarazadas y en período de lactancia.
- 2º Establecimiento de fórmulas dietéticas para personas enfermas, según particularidades de su enfermedad. Asimismo, debe conocer los regímenes alimenticios usados en Dietoterapia.
- 3º Elaboración de menús a partir de una fórmula dietética, teniendo en consideración los diversos factores económicos, prácticos, etc.
- 4º Preparación culinaria de platos, a partir de un menú: principios fundamentales de cocina y del correcto servicio y presentación de los alimentos.
- 5º Higiene de los alimentos en todas sus fases.
- 6º Métodos de obtención de historias dietéticas y reajuste de las deficiencias.

- 7º Organización y planificación de servicios dietéticos en instituciones, de acuerdo con sus características particulares. Este punto corresponde:
 - a) Tipo de institución y su magnitud.
 - b) Equipos, cocina, personal de trabajo, etc.
 - c) Presupuesto.
 - d) Organización existente.
- 8º Organización del Servicio Dietético propiamente dicho: horario, personal, material de trabajo, ficheros, formas de usar, cuestionarios, material de consulta, informes, etc.
- 9º Costos de los alimentos, costo por unidad alimenticia, costo por tipo de alimento, costos máximos y mínimos por cubierto.
- 10º Organización de compras y almacenamiento.

Además de los conocimientos básicos anteriores, la Dietista debe poseer una idea clara de su posición dentro de la institución en que preste sus servicios, de sus deberes y derechos, de sus responsabilidades, así como de la estructuración jerárquica y de cuanto debe obedecer o hacerse obedecer.

Asimismo, es fundamental un concepto firme de responsabilidad de su actuación; deberes para con sus semejantes, sus compañeros y para con su Escuela.

A fin de instruir a las alumnas en estos puntos básicos, se elaboró un pénsum general de materias que fueron divididas en: *materias fundamentales* de aplicación directa y *materias complementarias* que servirían de complemento para un mejor entendimiento y aplicación de las materias fundamentales.

Como fué considerado que el curso habría de ser visto en cuatro semestres y el último había de dedicarse a pasantías prácticas, la distribución de las materias se hizo así:

a) *Alimentos*:

Bajo el nombre de *alimentos* se incluyeron tres asignaturas que se ocupan del estudio de los alimentos. En el primer semestre se hace en la asignatura denominada Bromatología Descriptiva una descripción general de los alimentos, sus fuentes de origen y sus peculiaridades bromatológicas. En el segundo semestre, bajo el nombre de *Historia de la Alimentación*, se describen las diferentes maneras como los hombres han hecho uso de los alimentos a través de las distintas regiones y épocas históricas. En relación con los alimentos, en

el tercer semestre se describe el correcto manejo y relación de los alimentos, a fin de evitar que sean portadores de enfermedades; esta asignatura es la *Higiene de los Alimentos*.

b) *Preparación:*

En esta denominación se han incluido las asignaturas para la enseñanza de las técnicas de preparación de alimentos. Ella comprende tres cursos de cocina de un semestre cada uno. En el primero se describen las operaciones elementales de cocina; en el segundo, la preparación de platos, y en el tercero, la preparación de comidas enteras (preparación de menús).

c) *Alimentación:*

En esta denominación están incluidas las asignaturas que tratan de las técnicas de la alimentación, es decir, de la elección de dietas para diversos tipos de personas. En el primero se estudia la correcta alimentación de personas sanas en las distintas condiciones fisiológicas: niños, embarazadas, obreros en trabajo rudo, etc.; en el segundo semestre se describen los distintos tipos de *regímenes alimenticios*, es decir, las modificaciones que pueden hacerse a una dieta normal, tales como: regímenes hiperproteicos, hiposódicos, hipercalóricos, etc.; en el tercer semestre corresponde a las asignaturas anteriores el estudio del tratamiento dietético, de las enfermedades, es decir, la *Dietoterapia*.

d) *Organización y administración:*

Este grupo comprende las asignaturas que tratan de las diversas técnicas necesarias para la organización y operación de servicios e instituciones relacionados con la alimentación. La asignatura de este grupo correspondiente al primer semestre se denomina *Organización de Servicios de Dietética*. Trata de la organización de oficinas, fichero, archivo, control general, personal, etc.; en el segundo semestre se estudia la *organización de servicios alimentarios para colectividades sanas*, tales como Comedores Populares, Comedores Escolares, etc.; comprende: administración, manejo económico, conservación de equipos, etc., etc.; en el tercer semestre se estudia la *organización en colectividades de enfermos (Hospitales)*.

Además de las mencionadas materias, que son de aplicación directa, se ven en el curso otros cinco grupos de asignaturas que sirven como base científica a las materias de aplicación directa mencionadas.

Estos seis grupos son denominados bases fisicoquímicas, biológicas, sociales, económicas y matemáticas. Además, estudian idiomas.

e) *Bases físico-químicas:*

Estas materias son: *Física y Química Básica* en el primer período, *Bioquímica* en el segundo.

f) *Bases biológicas*, que comprenden: *Anatomía y Fisiología* en el primer semestre, *Fisiología de la Nutrición* en el segundo, y *Fisiopatología* en el tercero.

g) *Bases sociales: Psicología Social, Nutrición Social y Deontología.*

h) *Bases económicas: comprendiendo Economía General, Economía Doméstica y Economía Nacional.*

i) *Bases matemáticas*, a las que corresponde en los tres semestres, respectivamente, *Fundamentos de Matemáticas, Contabilidad y Estadística.*

Además de las asignaturas mencionadas se ha incluido en el pènsum de la Escuela la enseñanza del Inglés, pues no ha parecido prudente enseñar varios idiomas simultáneamente, habiéndose escogido el Inglés por ser abundante la literatura en este idioma y por traducirse a él la mayoría de las cosas importantes publicadas en otras lenguas.

Ya ha terminado la primera graduación de veinte dietistas, quienes trabajan en diversas dependencias dentro y fuera del Instituto.

La segunda promoción de veinte dietistas también ha terminado sus estudios y están próximas a graduarse este año. Actualmente hay un curso integrado por 25 alumnas, quienes inician ahora su segundo año y deberán graduarse en 1955.

En cuanto a la capacitación del personal sanitario en conocimientos de nutrición, se han dado los siguientes cursos:

1º *Curso de Médicos Higienistas.*—Para la realización de programas de nutrición en los centros sanitarios locales nada más conveniente que complementar la educación del Médico Higienista con una preparación en el terreno de la nutrición que le permita realizar su labor en este campo. Se ha contado con la amplia colaboración de la División de Preparación de Personal del Ministerio de Sanidad y Asistencia Social, quien ha visto con interés la inclusión en el curso de Médicos Higienistas de los aspectos de la nutrición relacionados con la Salud Pública, permitiendo en esta forma a los funcionarios sani-

tarios una cabal realización de los programas de nutrición al nivel de los centros sanitarios locales. El Instituto, en íntima colaboración con la Dirección del curso, organizó un programa de enseñanza que permite, en el relativamente corto tiempo de que se dispone, suministrar la mayor cantidad de información posible a los médicos higienistas de los aspectos sanitarios de la nutrición. Ya se han dictado cuatro cursos y los resultados empiezan a cosecharse, pues es evidente el interés que los funcionarios sanitarios egresados de dichos cursos tienen por los problemas alimenticios de su localidad, lo que queda demostrado por su espontáneo deseo de realizar estudios de alimentación que, por otra parte, han contado con el más decidido apoyo por parte del Instituto Nacional de Nutrición. Este despertar en la conciencia del funcionario sanitario de la importancia de los problemas de la nutrición, así como de sus posibilidades de acción dentro de su medio, es indudable que constituye uno de los signos de más halagüeñas perspectivas que el Instituto observa en el mejoramiento de la salud del hombre venezolano.

2º *Curso de Médicos Rurales.*—El Ministerio de Sanidad y Asistencia Social ha prestado un particular interés en el entrenamiento especial de los médicos rurales para el enfoque de los problemas del medio venezolano. En el Centro Experimental de Santa Teresa del Tuy ha organizado el Ministerio cursos regulares; el Instituto ha enviado allí constantemente técnicos que por medio de charlas y demostraciones han llevado la misión específica de despertar el interés por la nutrición en los médicos rurales. La importancia de tal actividad es evidente por las mismas razones anteriormente expuestas con relación al curso de Médicos Higienistas.

3º *Curso de Enfermeras de Salud Pública y de Auxiliares.*—También se han dado cursos cortos a las Enfermeras de Salud Pública, en el deseo de que las labores sanitarias de éstas se vean complementadas por actividades en el campo de la nutrición como se contempla en los cuatro planes que constituyen el Programa de Nutrición para los Centros de Salud Pública en Venezuela. En controlar el grupo mínimo que integramente estará realizado por ellas.

A más de estos entrenamientos sistemáticos de trabajadoras para actividades generales, se ha procurado también la

preparación de técnicos en campos especiales. Dentro del Instituto Nacional de Nutrición se mantienen algunos estudiantes de Medicina con becas, que deben en un futuro especializarse en algunos campos de la nutrición, personal en el cual se tiene la esperanza de que podrían expandir en un futuro las actividades actuales y colaborar con los funcionarios que actualmente llevan el peso de la labor. También se han enviado al exterior algunos individuos de dentro y fuera del Instituto a fin de capacitarse en técnicas especiales.

IX. Alimentación de embarazadas.

Aparte las Recomendaciones de la Segunda Conferencia, de las cuales algunas han sido seleccionadas por la F. A. O. y la O. M. S. para ser contestadas y que aquí se incluyen, Venezuela desea agregar algo referente a la XIII Recomendación, que se refiere a la alimentación de la embarazada. El texto de la Recomendación dice así:

"1º Reiterar a los Gobiernos latino-americanos que realicen e impulsen una adecuada educación alimentaria a las embarazadas y madres nodrizas, por medio de las instituciones oficiales y privadas que las atienden.

"2º Prestar especial atención al suministro de dietas complementarias a las embarazadas y madres nodrizas, con prioridad a la satisfacción de otros aspectos asistenciales que ellas requieran.

"3º Considerar en estas dietas complementarias aquellos alimentos que corrijan las deficiencias más importantes en su dieta habitual, de acuerdo con la recomendación particular sobre alimentos de valor complementario.

"4º Realizar, donde aún sea necesario, estudios sobre las condiciones alimentarias de las embarazadas y madres nodrizas que permitan fundamentar las medidas tendientes al cumplimiento de las recomendaciones anteriores."

Es éste uno de los aspectos a los cuales nuestro Gobierno ha prestado gran atención a través del Instituto Nacional de Nutrición, comenzándose ya, a la altura de esta Tercera Conferencia, a ver los resultados de la labor iniciada en noviembre de 1951, la cual se adapta en todos sus puntos a las citadas recomendaciones. En efecto, se ha venido llevando a cabo un plan de estudio y ayuda a la embarazada, en colaboración con la Unidad Sanitaria de Caracas, los Centros Materno-Infantiles

y el Consejo Venezolano del Niño, que consiste en un estudio minucioso de las embarazadas referidas al Instituto por los citados Centros Materno-Infantiles, estudio que abarca no sólo un minucioso examen clínico, tanto nutricional como general de las mismas, sino también exámenes de laboratorio que concurren a su mejor conocimiento, así como un detallado estudio dietético y de las condiciones sociales de esas embarazadas.

Una vez completados estos estudios, y de acuerdo con las condiciones de cada caso, se les suministra amplia ayuda, tanto en el aspecto educacional, al cual se ha dado gran importancia, como en el de suministro de alimentación complementaria y de distintos productos medicamentosos del ramo nutricional.

A tal efecto, a todas las concurrentes se les suministra durante todo el embarazo una fórmula polivitáminica que venga a corregir las deficiencias encontradas, así como productos antianémicos en los casos que lo requieran, además de desayunos, gratuitos y diarios, en los Comedores Populares de Caracas, con menús especialmente elaborados con miras a corregir en particular las deficiencias proteicas, pero que en todo caso suministran por lo menos alrededor de un 40% de las necesidades diarias de los principales nutrientes.

La escogencia de desayunos se realizó con el objeto de interferir en la menor forma posible con la vida familiar de las concurrentes.

Aunque nuestros Comedores Populares se encuentran correctamente distribuidos en el área urbana, en algunos casos hemos tropezado con el inconveniente de que a ciertas embarazadas les es imposible concurrir a ellos por la lejanía de sus viviendas, y entonces, a éstas se les presta una ayuda especial a través del suministro de potes de un producto a base de leche y cacao, en cuya composición entran los prótidos en un 50%.

A aquellas embarazadas cuyo problema no es totalmente asistencial se les han suministrado carnets con los cuales pueden comprar alimentos en la Proveduría del Instituto a precios inferiores a los del mercado.

Una vez realizado el parto, se hace un estudio de las características del mismo, del peso y la talla del niño al nacer, del tipo de lactancia, y se sigue el control del niño durante el primer año de la vida para apreciar la mortalidad neo-natal y la mortalidad infantil.

Todos estos controles se hacen con el objeto de poderlos comparar con los de madres que no han recibido la ayuda y poder así valorar la efectividad del plan.

El objeto que persigue el Instituto es, de acuerdo con sus resultados, extenderlo a las demás partes de la República; a tal efecto, ya desde hace algún tiempo viene funcionando también en la ciudad de San Carlos, en el Estado Cojedes.

EL BOCIO ENDEMICO EN VENEZUELA

INFORME QUE PRESENTA VENEZUELA A LA III CONFERENCIA SOBRE PROBLEMAS DE LA NUTRICION EN AMERICA LATINA

Son muy escasos los trabajos científicos, así como las referencias históricas acerca del bocio endémico en Venezuela.

Eduardo Rohl cita en uno de sus trabajos (1) un estudio de A. Humboldt (2) que se refiere a la existencia del bocio endémico en las altiplanicies de los Andes.

Oviedo y Baños, en 1723 (3), al hablar de Trujillo, dice que "el pueblo trujillano, en medio de tantas conveniencias, padece un desafecto grande que algunos atribuyen a sus aguas, y yo soy de esa opinión, y es crearse en las gargantas de sus habitantes, principalmente en las mujeres, hinchazones o paperas, con tanta generalidad, que es rara la persona que se ve sin ella y algunos tan crecidas y deformes que causa horror el mirarles".

Juan de Dios Picón, siendo Gobernador constitucional de la Provincia de Mérida en 1832 (4), al describir las características de las distintas poblaciones que forman la Provincia de Mérida, hace las siguientes afirmaciones:

"Ejido: su temperamento es cálido y su clima muy propenso a la enfermedad llamada coto."

"Jají: está regada por dos quebradas llamadas, la una, Los Naranjos, y la otra, Agua Clara, siendo esta última algo salobre, de lo que proviene probablemente la enfermedad del coto."

En 1921 el Dr. Carbonell (5) habla de la frecuencia del bocio y del cretinismo en Mérida.

En 1930 el Dr. Fabricio Gabaldón (6) informa acerca del bocio endémico a la Dirección de Sanidad Nacional en los siguientes términos:

"Por la tradición de Trujillo se sabe que desde los tiempos de la colonia todo trujillano era paperudo, y se afirma que más de un 80% de sus habitantes lo fueron, que se distinguían a los forasteros o a los que no la tenían como cosa rara.

"Se encontraban también paperas en Mendoza Fria, del Distrito de Valera, y en Chandá, de Boconó, pero no como en San Jacinto y Trujillo, que tomaban las aguas del río Casán a una altura no menor de 900 metros; y actualmente también las hay en el Municipio Carrillo, del Distrito Carache, en la comarca Mitimbis, que es parecida a la de la Chapa mencionada, con aguas estancadas.

"Tal vez por estos conocimientos y tradiciones, se comprende por qué al busto de Don Sancho Briceño que adorna la entrada occidental de esta vieja ciudad de García de Paredes se le nota en la línea del cuello el alto-relieve de las paperas características de la especialidad de sus antiguos hijos."

En 1937, E. Dávila Celis (7) informa que en el Municipio Bailadores y en la aldea La Playa pudo comprobar que en las escuelas de hembras había un 51% de bocio palpable, y entre los varones, un porcentaje similar: 50%. También encontró entre la población escolar casos de cretinismo.

La Memoria del Ministerio de Sanidad y Asistencia Social de 1937 (8) se refiere a la alta presencia de bocio endémico en las poblaciones de Egido, Bailadores (Mérida), así como en el Distrito Jáuregui (Táchira).

Bengoa (9), en 1941, hizo una encuesta en colaboración con los médicos rurales y encontró en algunos Municipios un porcentaje relativamente alto de bocio endémico, siendo los Municipios más afectados: La Grita, Guárico, Monte Carmelo, Chejendé, Mérida, Biscucuy, Pregonero y Cuicas.

En 1950, Bengoa, Liendo y Planchart (10) encuentran un 30% de bocio palpable entre los escolares de la Mesa de Esnujaque. En la misma fecha y lugares, De Venanzi y colaboradores (11) hacen un estudio de las características fisiopatológicas de algunas personas afectadas de bocio.

En 1951 el Instituto Nacional de Nutrición realizó una nueva encuesta, en colaboración con los médicos rurales del país, a fin de obtener la información necesaria para preparar un estudio a fondo del problema, por medio de una misión nacional de médicos y laboratoristas que se encargara de realizar una

investigación detallada de la prevalencia del bocio endémico en cada una de las regiones de la República.

No obstante, por los informes obtenidos hasta ahora, la impresión es que la endemia bociosa ha venido disminuyendo de una manera franca, si se comparan los resultados actuales con las observaciones hechas en el siglo pasado. Muchas familias jóvenes que actualmente no presentan ninguna manifestación de la endemia tienen fotografías de sus padres en las que se aprecia el bocio, y aun es frecuente observar en algunos municipios que mientras los jóvenes apenas presentan una discreta hipertrofia tiroidea, los más viejos ofrecen bocios de gran tamaño.

Los motivos que pueden aducirse para explicar el descenso en la incidencia del bocio endémico en Venezuela son:

- a) La sustitución espontánea de la sal gema que en siglos pasados consumía la población andina por la sal marina, más rica en yodo (12).
- b) La apertura de carreteras y caminos vecinales, que ha sacado de su aislamiento a grupos de población donde el bocio endémico era frecuente.
- c) El mejoramiento de la alimentación en general, especialmente de proteínas de origen animal.

No obstante los hechos apuntados más arriba, el Instituto Nacional de Nutrición ha venido estudiando la forma de realizar una profilaxis específica por medio del enriquecimiento de la sal por el iodo, habiéndose tropezado con la dificultad de que la mayor parte del consumo de sal se hace en su forma bruta, sin refinar, y procedente principalmente de las Salinas de Araya (80%) y el resto de otras salinas de escasa producción.

De los análisis efectuados en las sales brutas de ocho salinas del país (13), resultó que las de Araya y Coche son las más puras. Las de Araya son bajas en calcio y magnesio y menos higroscópicas que las demás. El contenido en yodo, en todas ellas, es insignificante como para prevenir de una manera radical y efectiva la endemia bociosa.

CONTENIDO EN YODO EN LAS SALES DE CONSUMO
(mg. por 100 gr. de sal)

Muestra N°	Procedencia	Contenido en yodo
I	Salina Rica	0,296
II	Iturre	0,351
III	Oribor	0,470
IV	Tapuri	0,145
V	Las Cumaraguas	0,096
VI	Mitare	0,143
VII	Coche	0,035
VIII	Araya	0,060

Se realizaron también estudios preliminares acerca de la estabilidad del yodo, agregando yoduro potásico con y sin tiosulfato de sodio y bicarbonato de sodio. Se determinó el contenido en yodo después de 6 y 12 meses, encontrándose al final del primer periodo (6 meses) una pérdida del 50%, y después del año, de cerca el 90%. No se encontró influencia clara y marcada según la mezcla estabilizadora. Las muestras se habían guardado en bolsas de papel de 1 Kg.

CONTENIDO DE YODO EN mg. %

Muestra	Inicial	Al mes	A los 6 meses	Al año
A	8,58	8,58	3,72	1,20
B	6,67	6,24	4,41	0,80

Venezuela espera con sumo interés los resultados obtenidos en otros países con el empleo del yodato potásico como agente de enriquecimiento de la sal, los cuales serán presentados en esta III Conferencia sobre problemas de la nutrición en América Latina.

REFERENCIAS

- (1) Exploradores famosos de la Naturaleza venezolana. — Dr. Eduardo Rohl. Pub. de la Tercera Conferencia Interamericana de Agricultura. Cuadernos Verdes. Serie Nacional, N° 73, 1948. Pág. 30.
- (2) Observaciones sobre algunos fenómenos poco conocidos: el bocio sobre los trópicos, en las llanuras y altiplanicies de los Andes. -- A. Humboldt, 1824.
- (3) José de Oviedo y Baños.—Historia de la conquista y población de la Provincia de Venezuela. Reproducción facsimilar de la edición hecha en Caracas en 1824 por Domingo Navas Spinola. New York. 1940. Pág. 250.
- (4) Juan de Dios Picón.—Descripción geográfica, agrícola e industrial de todos los lugares de que se compone la Provincia de Mérida de Venezuela. 1832.
- (5) Dr. Diego Carbonell.—Patología de los pueblos. 1921.
- (6) Fabricio Gabaldón.—Bol. Min. Sal. y Agr. y Cría. Año I, Nos. 8 y 9. Pág. 721-726. 1934.
- (7) E. Dávila Celis.—Bol. Min. San. y Asis. Soc. Año II. Vol. I. Nos. 15-16. 1937.
- (8) Memoria del M. S. A. S. 1937. Pág. 191-194.
- (9) J. M. Bengoa.—Medicina Social en el Medio Rural Venezolano. Segunda edición. 1946.
- (10) J. M. Bengoa, P. Liendo Coll y A. Planchart.—Encuesta alimentaria y nutricional en un Municipio de los Andes (La Mesa de Esnujaque). Arch. Ven. Nut. Vol. II, N° 1. 1951.
- (11) Francisco de Venanzi y colaboradores.—Trabajo en preparación.
- (12) Tulio Febres Cordero.—Décadas de la Historia de Mérida. 1920. Tomo I.
- (13) Luis Bianchi Cayama.—Estudio sobre la composición química de las sales marinas venezolanas. Arch. Ven. Nut. Vol. III, N° 2. Diciembre 1952.

EL SINDROME POLICARENAL EN VENEZUELA

INFORME QUE PRESENTA VENEZUELA A LA III CONFERENCIA
SOBRE PROBLEMAS DE LA NUTRICION EN
AMERICA LATINA

Frecuencia del síndrome en Venezuela

Hasta el presente no ha sido posible realizar una encuesta general para establecer la incidencia del síndrome policarenal en Venezuela. Los estudios parciales realizados hasta ahora indican, sin embargo, que el trastorno existe en todas las regiones del país.

En Barquisimeto, Estado Lara, A. Zubillaga y G. Barrera Moncada encontraron que de 1.131 lactantes y niños admitidos en el hospital entre los años 1940 y 1943, el 8,4% fueron hospitalizados a causa de desnutrición grave acompañada de edemas, modificaciones de la piel, del cabello y cambio del carácter. La mortalidad fué de 20%. Más tarde, en la misma ciudad, R. Zubillaga encontró una incidencia de 14,52% para el período comprendido entre los años 1942 y 1947.

En 1950, Bengoa Lecanda, del Instituto Nacional de Nutrición, llevó a cabo una encuesta general acerca de deficiencia nutricional en municipios rurales en los 20 Estados de la República. El estudio realizado no pretendió presentar con exactitud el cuadro general de las enfermedades carenciales, sino obtener una idea aproximada de la distribución geográfica y la intensidad del problema. La encuesta se realizó con la colaboración de la División de Sanidad Rural y de los médicos rurales del país. No se examinó una muestra de la población, sino que se computaron datos de los Dispensarios Rurales durante un año, refiriendo dicha cifra a la población general del municipio. De allí se deriva una causa de error por el hecho de que quedaron incluidos únicamente aquellos casos de desnutrición que requirieron los servicios del dispensario. Los diagnósticos fueron hechos por un grupo grande de médicos rurales, muchos de los cuales no contaban con

preparación especializada en problemas de nutrición. La encuesta comprendió 1.267.968 individuos de ambos sexos y todas las edades en 208 municipalidades de 20 Estados. Los resultados arrojaron un número de 19.423 casos de síndrome policarencial, o sea 15,31 por mil, en el año 1949-1950 (*). El Instituto Nacional de Nutrición considera el síndrome policarencial el más grave problema nutricional que confronta nuestro país.

En el Hospital Municipal "J. M. de los Ríos", de Caracas, en el período comprendido entre los años 1937 y 1952, sobre un total de 26.038 admisiones, se diagnosticaron 944 casos de síndrome policarencial. Esto representa 3,6% sobre el total de hospitalizaciones. El número de casos admitidos cada año aumentó desde 13 en 1937 hasta 112 en 1945; a partir de entonces disminuyó gradualmente de año en año hasta 1949, en que se diagnosticaron únicamente 34 casos. En 1950 hubo 44 casos, y en 1951 la cifra subió de nuevo bruscamente, alcanzando 109 casos. Estos cambios en la incidencia del síndrome policarencial no corresponden a diferencias en el número de casos admitidos por todas las causas durante el mismo período. El índice de mortalidad fué elevado (entre 16 y 39%) hasta 1945; desde entonces ha ido disminuyendo. El índice más bajo fué de 5,8% en 1949. Las cifras para 1953, aunque incompletas, indican una elevada incidencia y baja mortalidad.

Cuadro clínico

El cuadro clínico del síndrome policarencial que se observa en lactantes y niños venezolanos es muy semejante al kwashiorkor africano, aunque no absolutamente igual.

Datos obtenidos de la historia

La historia pasada de nuestros enfermos resulta en muchos casos muy difícil de obtener en una forma clara y precisa. Esto se debe a la ignorancia y bajo nivel social de los representantes de este tipo de enfermos. La mayoría de los pacientes afectados del síndrome policarencial provienen de familias de muy bajo nivel socio-económico, entre las cuales existe un alto porcentaje de ilegitimidad. Llama la atención que en muchos

(*) Más que de síndrome policarencial en el sentido grave, debe entenderse manifestaciones clínicas de desnutrición múltiple.

casos el jefe de familia es la madre. Los ingresos familiares no alcanzan ni para cubrir parte de las necesidades de alimentos. La mayoría de estas familias viven como ocupantes ilegales en terrenos baldíos, generalmente colinas o cauces secos de quebradas en las inmediaciones de las poblaciones. Otros provienen de zonas rurales empobrecidas por métodos inadecuados de cultivo. Generalmente viven en chozas, donde toda la familia duerme hacinada y reducida a una sola habitación carente de las más elementales facilidades sanitarias. El agua es acarreada desde el río o la fuente pública más cercana. Estas condiciones socio-económicas y sanitarias tan precarias hacen que el índice de morbilidad y mortalidad sea muy elevado, especialmente entre los niños. Entre las causas de morbilidad y mortalidad más frecuentes en este grupo de población se cuentan las diarreas y enteritis y los trastornos nutritivos crónicos.

Las casuísticas analizadas hasta ahora no muestran preferencia de sexo.

La mayoría de los casos se observan entre los 18 meses y 6 años, pero a veces se presentan antes del año y excepcionalmente hasta los 9 años.

Es difícil, si no imposible, definir adecuadamente la raza de cada uno de nuestros enfermos. Debido a que en Venezuela no existen entre la población prejuicios raciales, las uniones entre los individuos de raza blanca, negra e india son muy frecuentes; de aquí que se observe una infinita variedad de tipos raciales.

La historia pasada de la mayoría de los enfermos del síndrome policarencial indica una elevada incidencia de trastornos diarreicos a repetición, enterocolitis disenteriforme e infecciones agudas del aparato respiratorio.

La historia dietética revela en la mayoría de los casos una alimentación insuficiente en calorías totales y deficiente en nutrientes esenciales. La mayoría de los lactantes son alimentados al seno hasta los 9 meses. En algunos casos excepcionales, la lactancia se prolonga hasta los tres años.

La alimentación materna es complementada desde el sexto al noveno mes con papillas de cereales refinados y sopas espesas de tubérculos amiláceos. Muchos lactantes no reciben frutas y vegetales hasta bien entrado el segundo año y sólo a muy pocos se administra carne o huevos, y esto de manera insuficiente e irregular.

En algunas ocasiones los niños son destetados sin causas satisfactorias, debido a que los frecuentes ataques de diarreas de origen infeccioso que presentan hacen creer a las madres que su leche no les "sienta".

Si el destete se efectúa antes del duodécimo mes, los niños generalmente reciben fórmulas de leche desecada de vaca. Si el destete no se lleva a cabo hasta pasado el décimooctavo mes, el niño recibe la alimentación corriente familiar, que consiste de arepa (torta de maíz blanco), frijoles negros, arroz y papelón (azúcar no refinada), con muy pequeña cantidad de proteínas animales, legumbres y frutas frescas.

Los frecuentes ataques de diarreas y vómitos son tratados con prolongados ayunos, durante los cuales la leche es suprimida totalmente de la dieta. Hemos visto casos de lactantes que han estado sometidos a dietas sin leche durante periodos de varios meses, debido a que sus madres, después de frecuentes cambios de fórmulas lácteas, llegaban a la conclusión de que ninguna leche le "sentaba" a su niño. La dieta hídrica o bien dietas provisionales a base de sueros salinos y glucosados, decocción de cereales o caldo de legumbres, usadas algunas veces con fines terapéuticos, son prolongadas a veces indefinidamente por algunos profesionales o bien por madres ignorantes, y éste constituye tan serio problema que nos obliga a pedir divulgación por parte de las autoridades encargadas de la educación sanitaria del público.

La dieta típica de la mayoría de los casos, durante períodos considerables de tiempo antes de la aparición de síntomas agudos, estaba compuesta casi exclusivamente de carbohidratos y muy pobre en proteínas animales y vitaminas. A pesar del exceso relativo de carbohidratos, el ingesta calórico total de éstos es generalmente insuficiente. Igualmente encontramos como factor carencial la incorrecta dilución de las leches de vaca en pote empleadas por el público.

En un trabajo realizado en el Instituto Nacional de Puericultura por el Dr. Juvenal Irazábal y publicado en los "Archivos Venezolanos de Puericultura y Pediatría", N° 22, Vol. VI, octubre-diciembre 1944, se señala este hecho; por ello es de desear una mayor divulgación, por parte de las autoridades sanitarias y nutricionales, sobre el empleo correcto de la leche de la industria en pote, ya que su uso se generaliza cada vez más de la industria en pote, ya que su uso se generaliza cada vez más en la práctica de la alimentación diaria de los niños.

Enfermedad actual

El comienzo de la enfermedad es muy difícil de precisar, debido a lo insidioso de los síntomas antes de la aparición del período agudo. En general, se puede afirmar que el trastorno se inicia en su forma aguda pocos meses después del destete. Pero ya antes de la aparición de los síntomas agudos se observan síntomas que corresponden al cuadro clásico de la distrofia del lactante; es decir, retardo en el crecimiento, pobre ganancia de peso, disminución del panículo adiposo, pobre tolerancia alimenticia y frecuentes procesos infecciosos. En tales condiciones y con motivo de un ataque de diarrea aguda, hacen su aparición los edemas y las dermatosis, el niño se torna triste y malhumorado y la anorexia se hace invencible.

Otras veces la causa precipitante del proceso agudo es una enfermedad infecto-contagiosa. Entre éstas, la causa más frecuente entre nosotros es el sarampión. Esto se explica bien por existir en nuestro país el arraigado concepto de la cuarentena del sarampión, donde los niños son sometidos a dietas líquidas, sin leche, no sólo durante el período agudo de la enfermedad, sino cuarenta días después del comienzo del proceso.

Sintomatología

Como ya hemos dicho, la sintomatología física del síndrome policarencial, como se observa en niños venezolanos, es muy semejante, aunque no absolutamente idéntica, al cuadro estudiado en el Africa con el nombre de Kwashiorkor. Por eso nos limitaremos a enumerar los síntomas, haciendo hincapié especialmente acerca de las pequeñas diferencias que hemos observado con dicho cuadro, que ya es bastante conocido.

Según Brock y Autret, el síndrome observado en indígenas africanos se caracteriza por:

- a) Retardo del crecimiento.
- b) Alteraciones de la pigmentación de la piel y del pelo.
- c) Edemas.
- d) Infiltración grasosa, necrosis celular o fibrosis del hígado.
- e) Elevada mortalidad en ausencia de tratamiento adecuado.
- f) Asociación frecuente con varias dermatosis.

Los síndromes policarenciales en Venezuela se caracterizan clínicamente por:

1º *Hipotrofia pondero-estatural*, a veces tan considerable que alcanza al 50% del peso normal. Aquí es muy acertado señalar lo descrito por Scroggie con lujo de razón; hay dos tipos fundamentales, fuera de los intermedios, en el aspecto exterior: el hipotrófico y el distrófico. En el hipotrófico la talla está muy por debajo de la normal con disminución del diámetro bi-ilíaco.

La piel les queda grande, con pliegues, sobre todo glúteos; no caminan y permanecen siempre en el lecho en posición genupectoral (Oropeza). Es el hambriento desde el segundo semestre de la vida. En cuanto al distrófico, se caracteriza, sobre todo, por su gran enflaquecimiento, menor disminución de la talla en relación con la edad, menor desarrollo de los miembros inferiores. Este tuvo un régimen relativamente normal hasta el segundo año de la vida. Hemos observado en ambos ligeros retardos en la evolución dentaria, así como la frecuencia de la melanodontia (Oropeza). La circunferencia craneana es siempre más reducida (Zubillaga y Barrera Moncada).

2º *Lesiones de la piel y anexos*. No hay sudación. Hiperpigmentación muy parecida a la pelagra, de color bronceado o pardo oscuro, localizada en: las extremidades, cara externa de las piernas, cara posterior de los muslos. No hay ribete ni tampoco tienen el sitio de predilección de las placas de pelagra. Piel rugosa, áspera, seca, acompañada de hiperqueratosis. La piel se ve como resquebrajada, descolgándose en amplias escamas. Signo del rascado de Scroggie: aparición de una línea blanca al frote de una punta roma, seguida a las veinticuatro horas siguientes de una costra. Lesiones cicatriciales o en evolución de piodermatitis. En ciertos puntos se ve hipertrichosis: frente, región temporal, hombros, espalda (hipertrichosis en ruana, Oropeza). Tendencia a la exudación. Pelo seco, ralo con placas de pelada, así como variaciones en su color, generalmente claro o rubio en la base, con el resto normal y otras veces todo lo contrario, o sea claro en la punta, oscuro el resto.

El nombre de Kwashiorkor, que se refiere directamente a las modificaciones del color de la piel, tal vez pueda ser aplicado correctamente a los casos venezolanos del síndrome sin perder su concepto etimológico, y esto debido tal vez a las

diferencias de apreciación establecidas sobre el color de la piel por diferentes observadores (Brock y Autret) en niños de raza negra.

3º *Edemas*.—En los 114 casos estudiados por Zubillaga y Barrera Moncada se encontró edemas en 80%, lo mismo que en 47 de los 50 casos estudiados por Tovar Escobar, Potenza y De Majo.

Generalmente el edema va acompañado de hipoproteinemia que se refleja principalmente sobre la fracción albúmina y se acompaña de inversión de la relación albúmina-globulina.

Edemas locales en manguito, cubriendo el pie o los miembros inferiores o bien generalizados. La primera forma se ve en los distróficos; la segunda, en los hipotróficos. Los edemas son fríos, marmóreos y cianóticos. Guardan la huella del dedo compresor.

4º *Trastornos hepáticos*.—Pruebas de funcionamiento hepático llevadas a cabo en 50 pacientes venezolanos con síndrome policarencial mostraron un número significativo de resultados anormales. Igualmente se encontró infiltración grasosa del hígado, fibrosis y discreta cirrosis en un número limitado de biopsias y en el material de autopsia.

5º *Anorexia, a veces invencible*.—Su mejoría es un índice de buen pronóstico. Vómitos y diarreas frecuentemente ligadas a mono o poliparasitismo intestinal. El edema se observa siempre después del cese de la diarrea.

6º *Apatía e indiferencia marcadas*, raras veces son muy irritables. No duermen bien. Hipotonía muscular con disminución o abolición de los reflejos tendinosos. Laxitud ligeramente exagerada. Se ha observado también la hipertonia.

7º *Labilidad ponderal, labilidad térmica*, infecciones frecuentes y diversas, por sobre todo otitis y bronconeumonía.

8º *Datos de laboratorio*.—Señalaremos hipoproteinemia con disminución de la sero-albúmina y aumento de la seroglobulina, hemoglobina baja de un 38 a 75%, anemia de dos o tres millones de glóbulos rojos, leucocitosis. El Dr. Lara no ha publicado todavía las conclusiones sobre la velocidad de sedimentación, siempre aumentada en estos cuadros, guía que fué tan útil en el tratamiento del hambre en los campos de concentración.

9º *Signos radiográficos*.—En los huesos al examen radiográfico se observa una osteoporosis con líneas transversales

metafisarias en la zona de crecimiento, índice temporal de la detención del crecimiento sin paro de la osteogénesis.

10° *Electrocardiograma.*—Al electrocardiograma y en las tres derivaciones clásicas se observa algunas veces un aplanamiento y hasta la inversión de la onda T (Dr. C. Gil Yépez).

11° *Otros signos.*—A excepción del raquitismo y del escorbuto, muy pocas veces se dibujan (rasgo muy importante señalado por Cofiño Ubico) los caracteres definidos y netos de las avitaminosis francas: pelagra, xeroftalmia, arriboflavinosis, etc., y ello a pesar del régimen carencial a que están sometidos.

En cuanto a la frecuencia de estos síntomas, el siguiente cuadro del trabajo, ya varias veces citado, de Zubillaga y Barrera Moncada, es muy demostrativo:

PORCENTAJES DE FRECUENCIA DE LOS PRINCIPALES SINTOMAS PRESENTADOS EN 114 CASOS DE SINDROMES POLICARENCIALES

<u>Sintomas</u>	<u>Porcentajes</u>
Alteraciones del desarrollo	100%
Diámetro bi-ilíaco reducido (investigado en 30 casos)	100%
Talla sub-normal	96%
Peso sub-normal	94%
Edema local o generalizado	80%
Alteración del pelo, escasez, color heterogéneo, etc.	73%
Modificaciones de la piel (seca, áspera, decamación)	72%
Hiperemia conjuntival y secreción lacrimal escasa	50%
Reflejo rotuliano abolido	50%
Signo del rascado (investigado en 30 casos)	48%
Líneas transversales en los huesos largos (investigación radiológica en 17 casos)	41%
Glositis atrófica	40%
Rosario costal	33%
Hiperpigmentación cutánea	23%
Tórax depresible o deforme	20%
Síntomas digestivos (vómitos o diarrea)	16%
Ribete pigmentado de las encías	10%
Signos de estomatitis	10%
Fontanela abierta (persistencia)	9%

12° *Parasitismo.*—Sería alargar demasiado esta breve nota si hablásemos de la alta incidencia de parasitosis entre nosotros, así como de las cifras estadísticas encontradas. Únicamente queremos afirmar que el parasitismo es una causa agra-

vante de primer plano en los trastornos digestivos y nutricionales ya establecidos en cualquier niño.

Tratamiento

La base del tratamiento consiste en un régimen provisional hiperproteico y pobre en grasas durante 4 a 7 días; a medida que se observan mejorías en el cuadro clínico, se pasa progresivamente al régimen normal. En cuanto a complementos vitamínicos se está experimentando si se suministra un suplemento polivitamínico solo, polivitaminas reforzadas en relación a los factores carenciales que dominan en el cuadro o el tratamiento específico para cada una de las avitaminosis más resaltantes del paciente.

En las formas graves con hipoproteinemia se inyecta plasma a la dosis de 25 cc. por kilogramo de peso o aminoácidos por ingesta o vía parenteral. En las formas caquéticas y con púrpura hemos utilizado con espléndidos resultados la transfusión sanguínea (20 cc. por kilogramo de peso).

Durante los primeros días y sobre todo cuando hay diarrea, no siempre son bien toleradas las preparaciones vitamínicas que contengan las vitaminas A y D. Cuando las toleran las usamos precozmente, habiendo observado mejoría franca de la hiperqueratosis.

Contra la anorexia utilizamos una fórmula a base de ácido clorhídrico y de pepsina, y en cuanto al estado general, extracto córtico suprarrenal, y cuando la anemia es muy pronunciada, extractos hepáticos y preparados ferruginosos según el caso.

Contra las infecciones intercurrentes empleamos los sulfamidados y antibióticos.

La vigilancia posterior de los hospitalizados debería ser continuada en algunas colonias de convalecientes.

Profilaxis

Desde un punto de vista educativo-asistencial, la División Materno-Infantil tiene organizadas en toda la República estaciones de leche, en cuyos centros se distribuye cierta cantidad de leche integra con destino a los niños de baja situación económica.

El número de Estaciones de Leche que existía en el período 1943-47 era de 64 de promedio, habiéndose distribuido un pro-

medio anual de 4.034.903 litros de leche. En el período comprendido de 1948 a 1952, el número de Estaciones de Leche se elevó a 160 como promedio anual, distribuyéndose un total de 7.665.148 litros de leche.

La función de estas Estaciones de Leche es, además del suministro gratuito de este alimento a ciertas familias pobres, el de ejercer una acción educativa con las madres y lograr así una mayor conciencia de la necesidad de consumo de este alimento, así como sus modos de preparación.

Por otro lado, el Consejo Venezolano del Niño cuenta con numerosas Casas-Cunas y Jardines de Infancia.

El Instituto Nacional de Nutrición está verificando una extensa campaña nutricional, tanto desde el punto de vista educativo como asistencial, proporcionando por medio de sus Comedores Populares dispersos por todas las regiones del país una alimentación balanceada para los adultos a bajo costo. Además, en sus Consultorios se atienden actualmente de 150 a 200 embarazadas mensuales en condiciones económicas deficientes, verificándose en ellas una labor educativa y asistencial, de lo cual se hace referencia en documento que presenta Venezuela respecto a las realizaciones desde la última Conferencia Latino-Americana de Nutrición.

Por otra parte, el Patronato Nacional de Comedores Escolares proporciona a niños escolares una comida diaria gratuita.

La acción informativa del Consejo Informativo de Educación Alimenticia (CIDEA) contribuye, asimismo, en lograr una mejor conciencia del problema de la nutrición.

Por último: los organismos competentes se han ocupado del control de los precios de aquellos productos básicos, a fin de evitar la especulación en los períodos de escasez.

BIBLIOGRAFIA

- 1° Síndromes de carencia. Avitaminosis. — Pastor Oropeza y Carlos Castillo. Boletín de los Hospitales. Año XXXVII. No. 6-7-8. Pág. 269. Marzo, Abril, Mayo 1938.
- 2° Síndromes policarenciales. — Miguel Franco, hijo. Archivos Venezolanos de Puer. y Ped. Vol. I. No. 3. Pág. 178. 1939.
- 3° Síndromes policarenciales en la infancia. — Agustín Zubillaga y G. Barrera Moncada. Primeras Jornadas Venezolanas de Puericultura y Pediatría. Vol. IV. Pág. 203.
- 4° Síndromes policarenciales. Algunas consideraciones sobre el aspecto macroscópico e histopatológico de la piel en los síndromes policarenciales. Arch. Ven. de Puer. y Ped. Vol. 8, No. 28. Pág. 1.583. Guillermo Teruel.
- 5° Síndromes policarenciales. Alteraciones del cabello en los síndromes policarenciales. — Jesús María Gamboa. Archivos Ven. de Puer. y Ped. Vol. 8, No. 28. Pág. 1.611.
- 6° Síndromes policarenciales. Los estados distróficos en la segunda infancia. (Síndromes policarenciales). — Pastor Oropeza. Arch. Ven. de Puer y Ped. Vol. 8, No. 28. Pág. 1.570.
- 7° Síndromes de carencia. Correlato Venezolano ante el IX Congreso Panamericano del Niño realizado en Caracas. Coordinador del Trabajo: Dr. Ernesto Vizcarrondo. Redactores: Dres. Ernesto Vizcarrondo, Pedro J. Alvarez, Guillermo Rangel, Miguel Raga, J. A. Rodríguez Delgado, Germán Lara, G. Barrera Moncada.
- 8° Síndromes policarenciales. — Ramón Zubillaga. Tesis doctoral, 1947.
- 9° Protidemia en las mujeres embarazadas. — Dr. Correa. Tesis doctoral, 1947.
- 10° Estimación de la prevalencia de enfermedades carenciales en el medio rural de Venezuela. — José María Bengoa. Arch. Venez. de Nutrición. Vol. I, No. 2. Pág. 289, 1950.
- 11° Protidemia. Estudio comparativo de la protidemia en la madre y en el recién nacido. — José A. Cartaya. Primeras Jornadas Venezolanas de Puericultura y Pediatría. Vol. IV. Pág. 145.
- 12° Síndromes policarenciales. El hígado en los síndromes policarenciales. — Guillermo Tovar y Leandro Potenza. Arch. Ven. de Puer. y Ped. No. 40. 1951. Pág. 8.
- 13° Nutrición protídica. Investigación sobre el estado de nutrición protídica de la madre y el niño en el Distrito Federal. — H. García Arocha, F. de Venanzi y José A. Cartaya. Primeras Jornadas Venezolanas de Puer. y Ped. Vol. IV. Pág. 137.
- 14° Nutrición proteica. Algunas investigaciones sobre el estado de nutrición proteica durante los primeros días de la lactancia. — Francisco de Venanzi. Primeras Jornadas Venezolanas de Puericultura y Pediatría. Tomo IV. Pág. 165.

LA PREPARACION DE PERSONAL AUXILIAR EN VENEZUELA

INFORME QUE PRESENTA VENEZUELA A LA III CONFERENCIA SOBRE PROBLEMAS DE LA NUTRICION EN AMERICA LATINA

La preparación de personal como actividad básica para la extensión futura del trabajo de nutrición merece se la considere debidamente.

Una de las primeras cuestiones que atañen a este asunto, y en lo que al campo de la nutrición se refiere, es la de decidir si debe prepararse un personal especializado en nutrición en forma específica y que por este mismo hecho pueda alcanzar una mayor profundidad de conocimientos, o bien, si es preferible, el sacrificar algo en la intensidad de la preparación, con fines a formar un personal polivalente que abarque con mayor amplitud algunas de las ramas del mejoramiento social y sanitario de una colectividad. Es decir que, una vez más, se plantea el dilema de ocupar gran extensión con poca profundidad o gran profundidad con poca extensión.

Se ha trabajado en las dos líneas mencionadas, aun cuando para la acción directa se ha adoptado decididamente la política de complementar la educación del personal de Salud Pública para en esta forma tratar de aprovechar al máximo los recursos de una comunidad. Al adoptar esta conducta se ha dado debida consideración al hecho de que la acción educativa que pueda ejercerse en este campo sobre la familia no esté a cargo de varias personas, con la consiguiente dispersión de esfuerzos, duplicación de funciones y eventuales perjuicios en los resultados por la confusión que de ello pueda derivar.

Como, por otra parte, este personal no puede ser entrenado sin menoscabo de la profundidad en conocimiento, no puede en ninguna forma sustituir al personal especializado, por lo cual se ha trabajado también en la preparación de este último tipo de especialista para una acción más intensa y para las funciones de control, supervisión y docencia. En los programas

de Salud Pública de la República de Venezuela se contempla la utilización de ambos tipos de personal.

El Gobierno de Venezuela ha tratado con el mayor interés el problema de la preparación de personal. Para estas labores, y a través del Instituto Nacional de Nutrición, desarrolla una serie de actividades con este fin, siguiendo en el aspecto doctrinario los conceptos mencionados, en la creencia de que para el futuro se perfila una solución intermedia, y es probable que para entonces se desarrollen actividades intensas en determinados grupos o colectividades, mientras que en el resto del país se mantenga una labor de ambiciones módicas, pero no por ello desprovista de extensión.

La preparación de personal para labores específicas y de especialización en nutrición comprende en Venezuela la formación de:

- a) Médicos Higienistas Nutrólogos,
- b) Dietistas y Nutricionistas.

La formación de personal no especializado se ha tratado de complementar con la enseñanza de principios de nutrición en los cursos que se dictaren para la preparación de un personal polivalente, y así tenemos:

En Salud Pública:

- A) Médicos Higienistas,
- B) Médicos Rurales,
- C) Escuela de Enfermeras,
- D) Enfermeras de Salud Pública,
- E) Auxiliares de Salud Pública.

En el campo social en general:

- F) Trabajadoras Sociales,
- G) Demostradoras del Hogar Campesino,
- H) Maestros.

La manera como se tratan los diversos temas en los programas varía de acuerdo con el personal que se entrena y con las labores ulteriores que desarrollará. Así, por ejemplo, en los Cursos de Médicos Higienistas se insiste en el enfoque general del *problema* alimenticio y sus repercusiones económicas, sociales y culturales, así como en los factores que lo condicionan, con aplicación especial a la realidad venezolana. Se insiste también en los *métodos de estudio* de los distintos aspectos, tales como técnica de encuestas, evaluación clínica y, por último, en una enumeración de los *procedimientos para*

mejorar la nutrición, tanto en escala nacional como las acciones encaminadas a la protección de grupos vulnerables.

El programa que se imparte a los Médicos Rurales es semejante al delineado anteriormente, aunque de menor extensión y con mayor énfasis sobre los aspectos peculiares del agro.

Si bien las Enfermeras Auxiliares de Salud Pública, así como las graduadas, en los post-gradados sobre nutrición reciben una instrucción más orientada hacia los aspectos fisiológicos de esta materia, sería muy de desear que por las labores específicas que les están asignadas se insistiese con mayor amplitud en la labor educativa, más en el plano familiar que personal, y sobre cuestiones eminentemente prácticas, tales como una adecuada distribución del presupuesto familiar, etc.

Una aspiración semejante debiera también cumplirse en la instrucción que se imparta a las Trabajadoras Sociales y a las Demostradoras del Hogar Campesino, cuya preparación en esta materia debe seguir líneas análogas, ya que el objetivo que debe lograrse con este personal es el mismo: interesar a la colectividad en los problemas de nutrición, instruirla sobre ellos y por este medio contribuir al mejoramiento de la alimentación.

En cuanto a la enseñanza para las estudiantes de Enfermería, consistente en un trimestre de dietética general y un trimestre de dietética especial (ambos en el primer año), aparte de ser insuficiente, su ubicación en el primer año de estudios no es la más conveniente, hecho que debe tenerse presente para una futura revisión de programas.

Si se tiene presente lo que vale una adecuada alimentación para el mantenimiento de la salud y para el rendimiento del escolar, es absolutamente imprescindible lograr que de las Escuelas Normales egresen los maestros con una clara comprensión y conocimiento del problema y del papel que a ellos les corresponde en el mejoramiento de la alimentación de los alumnos, mediante la acción de la escuela proyectada hacia el hogar. Por tal motivo es deseable que se le dé mayor amplitud al estudio de los problemas de la alimentación en relación con los escolares.

Dentro de las actividades específicas de docencia hay que señalar la labor que la División Materno-Infantil del Ministerio de Sanidad y Asistencia Social realiza en el campo de la preparación de personal, por medio del Instituto Nacional de Puericultura, debiendo considerarse a su personal como los pioneros de la enseñanza de la dietética infantil en Vene-

zuela, tanto por su contribución a la preparación de médicos especialistas como por la acción ejercida en grupos de enfermeras y otras profesionales.

El Consejo Interamericano de Educación Alimenticia (CIDEA), organismo financiado por la Asociación Internacional Americana y por el Gobierno de Venezuela, y que realiza labores de educación alimenticia, ha preparado recientemente un grupo de maestros que irán al interior de la República para realizar en medio escolar tareas específicas de educación alimenticia.

Es criterio de la Delegación de Venezuela que tanto la planificación como el ulterior desarrollo de un programa de preparación de personal en nutrición deben ser objeto de un detenido estudio que tome en cuenta todos los aspectos del problema y las características especiales de las colectividades donde se vaya a atacar, ya que, a diferencia de otras actividades, sus resultados sólo se perciben después de tiempo considerable, y los errores que se hayan cometido son entonces de difícil y quizás imposible rectificación, con el agravante de que todo estará supeditado al personal con que se cuenta, y su rendimiento depende, pudiera decirse que casi con exclusividad, de la preparación que se le haya dado.

SECCION BIBLIOGRAFICA

Bibliografía Nacional

- 601.—Factores sociales como causas comunes de mortalidad y abandono infantiles. — Gustavo H. Machado. — Gac. Médica Caracas 58, 209 (1950).
- 602.—El fósforo total ácido-soluble de la sangre después de la administración de insulina.— F. De Venanzi. — Act. Cient. Venez. 4, 68 (1953).
- La relación fosfato total ácido soluble y el hematocrito quedó aproximadamente constante después de 15, 30, 45 y 60 minutos de una inyección de insulina a personas normales y diabéticos. Se llama la atención sobre las dificultades de interpretación de fluctuaciones en la concentración del fósforo total.
- W. G. J.
- 603.—La glucogénesis hepática, estudio clínico y anatomopatológico de tres casos. — Pastor Oropeza, M. Raga y L. Potenza. — Gac. Méd. Caracas 56, 139 (1948).
- Presentación de tres casos en los cuales se efectuaron biopsias hepáticas. El tratamiento con metionina mejoró el estado general de los pacientes.
- W. G. J.
- 604.—Consideraciones resultantes del uso de la prueba Delta G/Delta P en pacientes con alteraciones del metabolismo glucídico. — F. De Venanzi. — Act. Méd. Venez. 1, 87 (1953).
- Se discuten los resultados de la prueba, propuesta por el autor, en 16 pacientes seleccionados entre numerosos estudiados. Se pueden distinguir dos grupos, a saber, con descenso normal del fósforo inorgánico del suero que se considera como un efecto de la secreción normal de insulina, y un grupo con deficiencia insulínica puesta en evidencia por la falta de descenso del fósforo.
- Los pacientes hiperglicémicos con producción de insulina pueden presentar las mismas complicaciones de los diabéticos con deficiencia insulínica.
- También se puede mostrar evidencia para una recuperación bastante buena de la producción insulínica en dos casos. Además se presentan dos casos de síndrome de Cushing y uno probable de síndrome adreno-genital.
- W. G. J.
- 605.—El estudio sobre electrolitos en el post-operatorio. ¿Se debe administrar potasio rutinariamente? — M. Roche, R. Baquero, J. A. Morreo, R. Curriel, J. Vera y R. Zubillaga. Act. Méd. Venez. 1, 78 (1953).
- Se estudian 60 operados de cirugía mayor; a la mitad del grupo se le administró 40 meq. de cloruro de potasio, además de 5% de glucosa por la vía e. v. el día de la operación y los dos días siguientes. Al otro grupo se administró la glucosa sola. Se hizo dosificación de potasio, sodio, cloro y fósforo los cuatro días del post-operatorio. En el grupo tratado se observó descenso menor de la potasemia y eliminación urinaria de potasio aumentada, descenso mayor de la natremia y eliminación urinaria de sodio aumentada, fuerza muscular (dinamometría) aumentada y tendencia hacia el peristaltismo precoz.
- W. G. J.
- 606.—La nutrición en gastroenterología. — Roberto Pellín. — G. E. N. 6 (2) 15 (1951).
- 607.—Parálisis infantil y ácido fólico. — Eduardo Espinosa. — Rev. Col. Méd. Edo. Anzoátegui 5 (3) 3 (1952).
- Discusión general.

- 608.—Sopa de zanahorias en las diarreas del lactante.—E. Espinosa. — Rev. Col. Méd. Edo. Anzoátegui 5 (5) 3 (1952).

Para la preparación de sopa se recomienda una proporción de 500 gramos de zanahorias por litro de sopa. Se comunica que en 27 casos tratados no se observó sino un solo fracaso.

- 609.—Esteatosis hepática carencial. E. Dávila Celis y A. Castillo Navarrete. — Rev. Col. Méd. Edo. Falcón 1 (7) 6 (1952).

Presentación de un caso comprobado por biopsia hepática. El tratamiento con dieta alta en proteínas y factores lipotrópicos dió buenos resultados.

- 610.—Bocio. — H. Mejías. — Rev. Col. Méd. Edo. Falcón 1 (4) 4 (1952).

Discusión general y relato de 11 casos, de los cuales 10 operados.

Nueve casos se diagnosticaron como bocio simple adenomatoso y uno como bocio quístico.

- 611.—Nuevos procedimientos para el estudio de las anemias. — M. Layrisse. — Bol. Cruz Roja Venez. 3 (3) 29 (1951).

- 612.—Fosfato inorgánico del suero. José Avelino Cartaya, Bertha Luisa de Majo y Germán Lara. — Arch. Venez. de Puer. y Ped. 15, 349 (1952).

Los autores estudiaron las variaciones del fosfato inorgánico del suero en 50 niños de 0 a 8 años de edad, clínicamente normales, en ayunas y después de la ingestión de fosfato disódico.

Se comprobó un ascenso del fosfato inorgánico del suero en ayunas, una, dos y tres horas después de la administración del fosfato.

Las diferencias entre el fosfato inorgánico del suero, en ayunas y después de la primera, segunda y tercera hora de la ingestión del fosfato disódico, les dieron los siguientes resultados:

A la primera hora: 1,98 mg.%
A la segunda hora: 2,42 mg.%
A la tercera hora: 1,82 mg.%

Los valores de fosfato inorgánico del suero, en ayunas, de los niños estudiados, variaron entre 3,10 y 5,30 mg.%, con un promedio de 4,16 y un error standard de 0,056.

Con el objeto de acortar la prueba, y de acuerdo con los valores de fosfato inorgánico del suero obtenido en las diferentes etapas del método expuesto, proponen reducir la prueba a dos determinaciones de fosfato inorgánico del suero: en ayunas y a la hora de la administración por vía oral de la dosis recomendada de fosfato disódico.

A.

- 613.—Influencia del agua del subsuelo en la composición de la caña de azúcar y la calidad del papelón. — F. Gómez Alvarez. — Agronomía Tropical (Maracay) 2, 133 (1952).

En algunas zonas cañeras de Venezuela donde se produce el papelón, el producto resulta salobre, color negro y deficiente en consistencia. En los evaporadores se forma abundante depósito en forma de costra negra y dura.

El análisis revela que los papelones anormales tienen cantidades excesivas de sulfato de potasio. También las impurezas son mayores en los jugos que originan el papelón anormal. Se relaciona el fenómeno con una composición anormal del agua del subsuelo y se propone la instalación de buenos drenajes.

El análisis de la substancia depositada en los evaporadores revela que consiste en sulfato de calcio.

- 614.—Variaciones en la acidez, en el contenido de los sacáridos y en el peso de las semillas durante la fermentación del cacao de Venezuela. — Kira Saposhnikova. — Agricultura Tropical 2, 185 (1952).

Durante la fermentación de cacao se verifican grandes cambios en algunos componentes químicos. El pH de la pulpa es uno de los criterios que puede mostrar cómo transcurre la fermentación y también indicar acerca de la calidad del cacao.

El pH de la pulpa del cacao fresco es ca. de 3,5; sube durante todo el período del beneficio y llega, en un cacao bien fermentado, a valores entre 6 y 7. El cacao fermentado de buena calidad se caracteriza por un contenido muy pequeño de sacárido, menos del 1%.

Aplicando un método sencillo como la refractometría, se puede determinar muy rápidamente el contenido de los sacáridos, tanto durante el beneficio como en las semillas fermentadas. La pérdida de peso total de cacao durante el beneficio es: ca: de 60%; la pérdida de materia seca alcanza a 22,6%.

- 615.—Influencia de abonos fosfatados y nitrogenados sobre la composición química y el rendimiento del pasto guinea (*Panicum maximum*). — W. S. Iljin. — *Agronomía Tropical* (Maracay) 2, 145 (1952).

En comparación con el testigo, el abonamiento con sulfato de amonio o superfosfato aumentó el rendimiento 2-3 veces, dependiendo este aumento de la cantidad de abono aplicada. Simultáneamente se eleva el contenido en sustancias orgánicas nutritivas en la planta.

Así, la producción de proteínas aumentó 78 ó 144%; la producción total de proteínas por hectárea aumentó de 3,8 a 6,8 veces, y la de grasa cruda por ha. alcanzó 3,6 veces la cantidad de los campos testigos. No se observó influencia sobre el contenido en fibra cruda.

W. G. J.

- 616.—Diets hiposódicas y resinas. M. Ruphael Divo. — *Arch. Venez. Nutr.* 3, 287 (1953).
- 617.—Algunos aspectos de la proli-
demia en embarazadas de la
clase obrera de Caracas. —
Eduardo Páez Pumar, h. —

Arch. Venez. Nutr. 3, 284
(1953).

- 618.—El aceite de palma (*Elaeis guineensis*) como fuente de vitamina A en la alimentación popular. — Pierre Budowski. — *Arch. Venez. Nutr.* 3, 209 (1953).
- 619.—Glucosurias durante el embarazo. — Eduardo Páez Pumar, h. — *Arch. Venez. Nutr.* 3, 239 (1953).
- 620.—Influencia del factor económico en el consumo de alimentos en el medio rural. — J. M. Bengoa, V. M. Obregón y M. González. — *Arch. Venez. Nutr.* 3, 343 (1953).
- 621.—Encuesta de hábitos en un grupo de escolares. — F. Vélez y A. B. Braunstein. — *Arch. Venez. Nutr.* 419 (1953).
- 622.—Sales marinas venezolanas.— Su empleo en la fabricación de sal yodada. — Luis Bianchi Cayama. — *Arch. Venez. Nutr.* 3, 434 (1953).
- 623.—Cobalto en la reproducción de ratones y ratas. Ensayos con dietas altas y proteínas. — Werner G. Jaffé. — *Arch. Venez. Nutr.* 3, 335 (1953).
- 624.—Lo conocido y desconocido en nutrición. — Augusto Pi Suñer. — *Arch. Venez. Nutr.* 3, 273 (1953).

Bibliografía Latino-Americana

- 625.—El problema de la educación alimenticia en el Brasil. — W. J. Santos. — *Arq. Bras. Nutr.* 8, 365 (1953).

Se discute ampliamente la importan-

cia del problema de la educación alimenticia como medio de mejorar el estado de nutrición en la población, y se llama la atención sobre la importancia de conocer el problema alimenticio a fondo

para poder combatirlo mediante una campaña educativa.

W. G. J.

626.—Encuesta dietética del Perú. Carlos Collazos C., Hilda S. White, Emma Reh, Ruth L. Huenemann and Philip L. White. — Journ. Amer. Diet. Assoc. 29, 883 (1953).

Se efectuó una encuesta alimenticia en una hacienda de algodón en Perú entre los trabajadores con un standard de vida bajo. De 15 a 30% de las familias estudiadas consumieron menos del 75% de las cantidades recomendadas de calorías, proteínas, niacina y ácido ascórbico.

La mitad de las familias consumieron el 70% o menos de las cantidades recomendadas para las vitaminas A y tiamina.

El consumo de calcio y riboflavina fue más bajo todavía.

W. G. J.

627.—Estudio comparativo entre la castaña de Pará, la leche y las caraotas negras. — Dante Acosta y H. de Paula Fonseca. — Rev. Bras. de Medicina, 544 (1951).

Los autores realizaron investigaciones del valor del crecimiento de tres proteínas alimenticias: la de la leche, la de la castaña de Pará y la de las caraotas negras. Uno de los objetivos era confirmar los estudios efectuados anteriormente sobre la castaña de Pará que habían revelado que las proteínas poseían un valor de crecimiento casi idéntico al de la leche.

El otro objetivo fué comparar esas dos fuentes de proteínas, una vegetal y otra animal, pero ambas de alto valor biológico, con las proteínas de las caraotas negras, alimento que constituye la base proteica de la dieta del pueblo brasileño.

Los autores encontraron un bajo valor de proteínas en las caraotas negras en comparación con la leche y la castaña de Pará.

Los resultados dieron a conocer el alto valor biológico de las proteínas de la leche y de la castaña de Pará. Y el valor comparativamente reducido de las proteínas de las caraotas negras; esto

había sido comprobado experimentalmente en investigaciones anteriores.

F. V.

628.—El efecto del yodato de potasio sobre el bocio endémico y las tasas de compuestos de yodo con proteínas en niños de escuela. — N. S. Scrimshaw, A. Cabezas, F. Castillo y J. Méndez. — Lancet. 265, 166 (1953).

En un ensayo efectuado en Centro-América se comparó el efecto del yodato y yoduro de potasio sobre las manifestaciones del bocio endémico en niños usando dosis de 6,5 mg. del primero u 8,5 mg. del segundo efectivamente en dosis semanales. Los resultados eran idénticos en ambos grupos. Asimismo la tasa de yodo combinado con proteínas en la sangre subió de una manera igual a causa del tratamiento mencionado. Se concluye que fisiológicamente el yodato es tan efectivo como el yoduro en dosis de igual contenido en yodo para el tratamiento del bocio.

W. G. J.

629.—Bocio endémico en el Perú. — S. T. Salazar Noriega. — Rev. Fac. Farm. Bioquímica (Lima) 14, 69 (1952).

Resumen de una tesis de grado. Se hicieron las determinaciones de yodo plasmático en 81 pacientes con bocio y 110 individuos normales. En las zonas afectadas existe una incidencia de 50 a 60% entre los escolares y se mencionan casos de degeneración muy avanzada por hipotiroidismo. El autor cree que la incidencia es diez veces mayor que la indicada por el censo de 1940 y recomienda la legislación del consumo de sal yodada y un estudio al fondo del problema.

W. G. J.

630.—Efecto de los suplementos dietéticos de la administración de vitamina B₁₂ y aureomicina sobre el crecimiento de los niños de edad escolar. N. S. Scrimshaw y M. A. Guzmán. — Bol. Ofic. Sanit. Panam. 34, 551 (1953).

Se estudió el efecto sobre el crecimiento en peso y talla de varios grupos de escolares producido por suplementos dietéticos de proteínas animales y vegetales administrados en forma de refrigerio, vitamina B₁₂ (20 microgramos diarios) o aureomicina (50 mg. diarios). Se demuestra que los resultados no son todavía concluyentes porque no se obtuvieron diferencias estadísticamente significantes; sin embargo, hay indicios de que todos los suplementos, por sí solos,

causaron cierto incremento en los aumentos de talla y peso de los niños estudiados.

- 631.—Valoración del estado de nutrición del lactante normal y sano. Diagnóstico de la eutrofia. — C. P. Montagna. — Rev. Soc. Puer. Buenos Aires 19, 8 (1953).

Bibliografía Norte-Americana

- 632.—Efecto de los antibióticos en el metabolismo de ciertas vitaminas B. — Guggenheim K., Halevy S., Hartman I., R. — J. Nutr. 50, 245 (1953).

Observaron estos investigadores que la adición de penicilina, aureomicina, estreptomocina y terramicina a la dieta de ratas (50 mg./kg.) estimuló marcadamente el crecimiento de los animales alimentados con dietas pobres en riboflavina y ácido pantoténico. Este mismo efecto se observó por adición de penicilina y terramicina a la dieta pobre en tiamina, mas no con aureomicina y estreptomocina. La inclusión de antibióticos en una dieta completa en vitaminas no tiene el efecto de promover el crecimiento.

Según los autores, la estimulación del crecimiento estuvo asociada generalmente a un aumento en la excreción urinaria y a un mayor nivel de vitaminas en el hígado. La penicilina aumenta el contenido hepático de riboflavina; la aureomicina, la excreción urinaria de riboflavina; y ambas, la excreción del ácido pantoténico por la orina cuando se dan cantidades de estas vitaminas. La aureomicina, la estreptomocina y la terramicina, en una dieta baja en ácido pantoténico, y la penicilina agregada a una dieta pobre en riboflavina, aumentan la expulsión fecal de estas vitaminas.

La administración subcutánea de estos antibióticos no tiene ningún efecto sobre el crecimiento ni almacenaje hepático de las vitaminas estudiadas en las mismas condiciones del experimento.

De todas las observaciones, los autores llegan a la conclusión de que la acción de los antibióticos sobre los requerimientos de las ratas jóvenes a ciertas

vitaminas B es debida a una alteración de la flora intestinal.

A. M. S.

- 633.—El posible mecanismo de los efectos de aceleración del crecimiento obtenidos con antibióticos. — J. F. Elam, R. L. Jacobs, W. L. Tidwell, L. L. Gee y J. R. Couch. — J. Nutr. 49, 307 (1953).

Se estudia el efecto de adiciones de los antibióticos penicilina, aureomicina, bacitracina, terramicina y los arsenicales, ácido arsánico y arseniato de sodio a dietas para pollos. En todos los casos se observa un estímulo del crecimiento y una reducción del número de clostridium en las heces.

W. G. J.

- 634.—Estudios sobre la función y metabolismo del cobre.—Wintrobe M. M., Carwright G. E., Gluber C. J. — J. Nutr. 50, 395 (1953).

Tanto el plasma como las células sanguíneas contienen cobre. Mientras la cantidad de cobre de los hematíes tiende a ser constante, el contenido en el plasma aumenta bajo una gran variedad de circunstancias. La hipocupremia es rara.

En este trabajo se comprueba que la mayor parte del cobre contenido en el plasma se encuentra bajo la forma de proteínato y corresponde a una gammaglobulina; la otra parte, que quizás representa cobre en tránsito, se encuentra menos ligada a alguna de las varias posibles fracciones proteicas.

Las deficiencias cúpricas la asocian con el desarrollo de la anemia microcítica hipocrómica grave, hipoferrremia, así como hipocupremia, leucopenia moderada e hiperplasia normoblástica de la médula ósea.

En cerdos con deficiencia cúprica alimentados con ciertas cantidades de hierro, el contenido total de este metal en el cuerpo (dosificado por ensayos químicos de los tejidos o midiendo el hierro radioactivo) es más bajo que lo normal. La terapia cúprica sin la administración simultánea de hierro es inefectiva.

En los mismos animales, con deficiencias cúprica y férrica en el plasma, la terapia férrica no aumenta el contenido en hierro; pero se efectúa rápidamente si al mismo tiempo se les administra cobre.

Los autores interpretan estas observaciones como indicativas de que el cobre favorece la absorción férrica en el tracto gastro-intestinal.

En sus observaciones sugieren que el cobre interviene también en la movilización del hierro de los tejidos. Los análisis del contenido en hierro en animales con deficiencia cúprica revelan que del hierro total del cuerpo la hemoglobina es la que ha sufrido mayor pérdida, y probablemente el movimiento del hierro de los tejidos al plasma ha disminuido. Esta tesis está sostenida, además, por el hecho de que en cerdos con deficiencia cúprica la administración de cobre se seguida por un aumento considerable del contenido férrico del plasma.

En los mismos animales la inyección endovenosa o intraperitoneal de hierro no remedia en nada la anemia, lo que es un argumento más sobre la acción inhibitoria de la deficiencia de cobre en la utilización del hierro y síntesis de la hemoglobina. Según los autores, se ha intentado corregir el metabolismo del hierro en los casos de deficiencia cúprica por inyección endovenosa de hierro radioactivo, sin conseguirlo.

A. M. S.

635.—Diferencia, según la edad, en la excreción urinaria de la vitamina B₁₂ posterior a su administración intramuscular.—Warkin D. M. Lang C. A., Chow B. F., Shock N. W. — J. Nutr. 50, 341 (1953).

Los autores inyectaron vitamina B₁₂ cristalina por vía intramuscular, en dosis uniformes de 20, 30, 50 y 75 mg. a dos grupos de individuos, hombres.

En el grupo Nº 1 encontraron que la parte cuya edad promedio era de 29,7 años, excretó significativamente más B₁₂ que la otra parte, cuya edad promedio fué de 76,4 años. En el grupo Nº 2 notaron un ordenado y marcado descenso en la excreción urinaria de B₁₂, del subgrupo joven (28 años) al mediano (61,4 años) y al viejo (81,6 años).

La disminución con la excreción de B₁₂ por la orina, según los autores, corre paralela con la disminución del funcionamiento renal ocasionado por la edad, aun cuando no se le atribuye exclusivamente a la función renal las diferencias encontradas.

A. M. S.

636.—El valor de la harina de maíz amarillo como fuente de vitamina A. — E. Crofts Callison, L. F. Hallman, W. F. Martin y E. Orent-Keiles. — J. Nutr. 50, 85 (1953).

Se presenta un estudio químico sobre la presencia de distintos carotinoides en maíz amarillo. Se hace un cálculo teórico del valor en vitamina A, basado sobre la presencia cuantitativa de los cuatro carotinoides activos: criptoxantina, trans-beta-caroteno, neo-beta-caroteno y neo-beta-caroteno U. Se llama la atención sobre la presencia de carotinoides no separables por los métodos corrientes del beta-caroteno y que no tienen actividad biológica. La determinación biológica del valor como fuente de vitamina A de un extracto de maíz correspondía bien al valor calculado, mientras que la harina de maíz no extraída dió un valor que corresponde al 85% de la teoría y que fué de 284 U.I. por 100 gr.

W. G. J.

637.—Un posible relación entre la vitamina B₁₂ y el ácido orótico. — L. Manna y S. M. Haug. — J. Biol. Chem. 202, 91 (1953).

Vitamina B₁₂ ha sido postulada como factor de crecimiento para pollos y ratas y se encuentra en los residuos de la destilación alcohólica.

El ácido orótico (4-carboxi-uracil) tiene la propiedad de estimular el crecimiento de varios microorganismos. Se hicieron ensayos con ratas deficientes en la vitamina B₁₂ y se observó un estímulo del crecimiento con ácido orótico y con residuos secos de destilería. Los últimos dieron un efecto más acentuado que el primero. Se observó un mejor crecimiento también en presencia de vitamina B₁₂. Se discute la posibilidad de que el ácido orótico es un producto secundario de la vitamina B₁₂.

W. G. J.

638.—Efecto de la vitamina B₁₂ sobre el nivel de los compuestos SH solubles en componentes sanguíneos. — C. T. Ling y B. F. Chow. — *J. Biol. Chem.* 202, 445 (1953).

Tanto en ratas deficientes en vitamina B₁₂ como en pacientes con anemia perniciosa se encontró una concentración baja de componentes con grupos SH en las células sanguíneas, que subió después de la aplicación de la vitamina. No había cambios en la concentración de estos compuestos en el suero. Deficiencia en ácido fólico o hierro no tenía influencia sobre los factores estudiados.

W. G. J.

639.—Obesidad en ratones. — P. F. Fenton y M. T. Dowling. — *J. Nutr.* 49, 319 (1953).

Se hicieron experimentos con cuatro cepas distintas de ratones y un número de dietas diferentes. Dietas con porcentajes elevados en grasas produjeron obesidad en ratones de dos de las cepas estudiadas, pero no en las otras dos.

Un alto porcentaje de proteínas impidió el desarrollo de la obesidad. Los ra-

tones obesos tenían un porcentaje elevado de grasas en el hígado. Se propone una relación matemática entre el aumento de peso y de contenido de grasa corporal para definir cuáles animales son obesos.

W. G. J.

640.—Neuropatología durante la deficiencia de vitamina B₁₂. W. F. Alexander. — *Nutrition Symposium Series*, N° 7, pág. 47, The National Vitamin Foundation. New York. (1953).

Se estudió mediante una técnica histológica la basofilia de los ganglios cervicales y de la médula en ratas deficientes en vitamina B₁₂ y en controles, encontrándose mayores cantidades de ribonucleoproteínas en las células de los animales tratados con vitamina B₁₂ en comparación con los deficientes en dicha vitamina. Igualmente se estudió con la misma técnica un número de ganglios humanos de casos operados bilateralmente por simpsectomía por hipertensión. La muestra obtenida en la primera operación sirvió de control; luego se sometió a los pacientes a un tratamiento con 1.000 microgramos de vitamina B₁₂ diariamente hasta la 2ª operación. Se encontraron diferencias entre las muestras obtenidas antes y después del tratamiento con vitamina B₁₂, tanto en el aspecto histológico celular como también en la estructura de las vainas mielínicas.

Las alteraciones en nucleoproteínas se relacionan con alteraciones del metabolismo proteico observado en la deficiencia de vitamina B₁₂, mientras que los autores creen que las alteraciones en las cubiertas mielínicas se relacionan con la influencia de la vitamina B₁₂ sobre la transmetilación.

W. G. J.

Bibliografía Europea

641.—Vitamina B₁₂ como factor de crecimiento en niños italianos alimentados con dietas bajas en proteínas animales. — N. Jolliffe, R. Funario, G. Frontali, G. Maggioni, S. Corbo y G. Lanciano. — *Nutrition Symposium Series*, N° 7, pág. 119, The National Vitamin

Foundation Inc. New York. (1953).

En un total de 351 niños de 6 a 12 años de edad se estudió el efecto de una dosis diaria de 20 microgramos de vitamina B₁₂. La dieta de los niños era 20 a 30% deficiente con respecto a calorías y 15 a 40% con respecto a proteínas ani-

males en comparación con las recomendaciones del National Research Council. El crecimiento del grupo tratado durante siete meses era significativamente mejor que el del grupo control.

W. G. J.

642.—Resultados del tratamiento de 115 casos de hipertiroidismo por el yodo radioactivo. — M. Tubiana, J. Dutreix y M. Grinberg. — *Press. Med.* 61, 807 (1953).

De la lectura del presente trabajo se puede sacar como conclusión que el yodo radioactivo actúa sobre el hipertiroidismo disminuyendo la actividad funcional del tejido tiroideo. Como la cirugía y los anti-tiroideos, no trata la causa del hipertiroidismo, sino su agente. La evolución después de una ingestión de radio-yodo se parece a la que sigue una tiroidectomía subtotal, con la sola diferencia de que la disminución de la función es más lenta y más progresiva. El radio-yodo parece ser la terapéutica de elección en todos los casos en que se prefiere no intervenir quirúrgicamente.

Parece tenerse con el radio-yodo menos fracasos y menos recaídas que con los anti-tiroideos. La proporción de éxitos y de hipotiroidismo es vecina de la obtenida con la tiroidectomía subtotal: 65% de éxitos, 5% de hipotiroidismo. La simpleza del tratamiento y la ausencia de peligros inmediatos parece ser que este método ocupe el segundo lugar en el tratamiento de los hipertiroidismos.

O. L.

643.—Las ginecomastias. — L. De Gennes, H. Bricaire y J. M. Gulot. — *Press. Med.* 61, 787 (1953).

Las ginecomastias han retenido siempre la atención de los clínicos y los trabajos que les han sido consagrados son numerosos. Numerosas precisiones han sido dadas con respecto a su etiología, pero, por el contrario, el problema patológico de las ginecomastias está planteado todavía y no resuelto. Las observaciones de dos enfermos seguidas en el Hospital Broussais les han permitido a los autores la ocasión de recopilar los conocimientos presentes sobre la cuestión y de hacer resaltar la concepción

que, al parecer de los autores, puede explicar con más claridad los hechos observados hasta hoy.

Como conclusión del documentado trabajo de los autores y de la comparación de sus observaciones personales con otros casos publicados, se desprende que en la génesis de las ginecomastias se pueden invocar dos factores etiológicos principales:

1º Un factor hormonal caracterizado lo más a menudo por una hiper-estrogenia, o más exactamente por un desequilibrio de la proporción oestrógenos/andrógenos, actuando por intermedio del conducto hipofisario.

2º Un factor individual, esencialmente local condicionado a la predisposición y a la calidad de los receptores.

Este doble origen guía las directivas del tratamiento que será, en la mayoría de los casos, tributario de los andrógenos, y en otros más raros, de los oestrógenos a altas dosis. El estudio clínico de estos casos, terminan diciendo los autores, contribuye a esclarecer un poco un problema sumamente complejo y que está todavía lejos de estar resuelto.

O. L.

644.—Tratamiento de la enfermedad de Basedow por el yodo radioactivo. — Gilbert Dreyfuss, Ambrosin, Zara y M. Triantaphillidis. — *Press. Med.* 61, 941 (1953).

Los autores presentan las conclusiones inspiradas por el estudio de sus 100 primeros casos (de los cuales no retienen más que 62, para los cuales tienen más de ocho meses de retroceso).

1ª Las mayores indicaciones del tratamiento por el yodo radioactivo están constituidas por:

- a) Los hipertiroidismos rebeldes a los tratamientos médicos;
- b) Las formas que acarream graves peligros por el tratamiento quirúrgico;
- c) El hipertiroidismo del individuo de edad.

2ª Las contraindicaciones son:

- a) Los casos de saturación permanentes del tiroides;
- b) Los casos del embarazo;
- c) En un menor grado, la juventud del Individuo.

3ª La dosis que se puede administrar varía según el rendimiento biológico del tiroides que se tiene que tratar, es decir,

según la cantidad de yodo fijado por ella y el tiempo de presencia de él en la glándula. El rendimiento biológico del tiroideo se deduce fácilmente de la curva diagnóstica de fijación tiroidea.

4ª La dosis terapéutica crece con la gravedad de la afección, el volumen del tiroides y decrece con la edad del individuo.

5ª La curación clínica es insuficiente, pues ella expone a recaídas. La normalización de la curva de fijación tiroidea, curación biológica, constituye el solo criterio valedero de la curación. Por eso es preciso, antes de cada recomienzo de tratamiento, practicar una curva diagnóstica que permitirá apreciar:

—La mejoría ya obtenida.

—El rendimiento biológico de la dosis que se debe administrar.

O. L.

645.—Contribución al estudio del "Iisozima". — Henri Violle.— Press. Med. 61, 846 (1953).

La "Iisozima" es una proteína conocida por su acción lísante sobre ciertos microbios desprovistos de virulencia.

Aparte esta propiedad, la Iisozima, como los autores han comprobado en el animal (conejo), disminuye "in vivo" el tiempo de coagulación de la sangre.

"In vitro", la Iisozima no tiene ningún efecto.

La acción máxima "in vivo" no se manifiesta más que dos horas después de la inyección. Esta acción persiste tanto más tiempo cuanto que la cantidad inyectada ha sido más pronunciada. Estas inyecciones fueron hechas por la vía intravenosa, pero un resultado sensiblemente análogo se ha obtenido por la vía subcutánea.

Este cuerpo no es tóxico a las dosis variando entre 1 y 40 mg. por kilo de peso. Parece desprovisto de toda toxicidad.

Se sabe que la Iisozima se encuentra en las lágrimas, el mucus nasal, la saliva, la leche, etc.

Se la obtiene fácilmente a partir de la albúmina de huevo, que contiene una cantidad relativamente elevada.

O. L.

646.—El problema del régimen en los diabéticos. Evolución de las concepciones fisis-patológicas. Incidencias terapéuti-

cas. — H. Lestradet. — Press. Med. 61, 792 (1953).

El problema del régimen en el diabético es una cuestión sumamente discutida. Parece actualmente difícil, si no imposible, de zanjar el debate que oponen los partidarios del régimen tradicional a los partidarios del "régimen libre", desde el punto de vista de los resultados terapéuticos, puesto que éstos son prácticamente idénticos. Parece, por el contrario, más fructuoso el plantear esta discusión en el terreno de la fisiopatología.

Pues las nociones sobre las cuales se basa prácticamente la concepción tradicional, es decir, la de no utilización de la glucosa por el organismo privado de insulina, no están libres de críticas graves. Los datos fisiológicos recientes sobre la neoglicogénesis y sobre el metabolismo enzimático intracelular parecen, en efecto, deber hacer reconsiderar el tratamiento de la diabetes en general y el problema del régimen diabético en particular.

El autor demuestra cómo es posible actualmente proyectar un tratamiento fisiológico de la diabetes, en el cual el régimen clásico no cuenta para nada y aún más, puede considerarse como nefasto. Las prescripciones dietéticas parece no guardar su justificación más que en dos casos particulares:

1º En el diabético obeso, pero se trata entonces de un régimen de adelgazamiento y no de un régimen diabético;

2º Por razones de comodidad relativa, que no tienen nada que ver con un verdadero tratamiento, en ciertos individuos afectados de una diabetes ligera.

O. L.

647.—Dieta y arteriosclerosis.—Morrison, L. M. — Ann. Int. Med. 37, 1.172 (1952).

Los estudios clínicos consignados anteriormente por el autor mostraron que en 50 pacientes con arteriosclerosis la dieta baja en grasa y en colesterol originaba reducción precisa de la concentración del colesterol del suero. De un promedio de 312 mg. por 100 cc. antes del tratamiento, el valor bajó al promedio de 220 mg. después de tres años de regulación de la dieta.

En este trabajo revisa informes de varios países europeos que muestran que durante los años de la segunda guerra

mundial, en que el consumo de grasa y, en consecuencia, de colesterol fué reducido drásticamente, también hubo disminución notable de mortalidad y morbilidad de arteriosclerosis y enfermedades afines.

Se señala que se debe proceder con cautela al atribuir relación de causa y efecto a tales observaciones y en simplificar al extremo una afección metabólica compleja como es la arteriosclerosis. Hay que tener presentes las influencias comprobadas de la herencia y del sistema endocrino, así como el papel del hígado en la regulación del metabolismo lípido y las relaciones bioquímicas sutiles de los lípidos y las lipoproteínas. No obstante, según el autor, parece claro que la actitud anterior de desesperanza hacia la arteriosclerosis está cambiando en la actualidad por la acumulación rápida de evidencia en apoyo del concepto lipoproteico de la etiología de la arteriosclerosis.

El tratamiento práctico de esta enfermedad debe incluir: los antecedentes del enfermo, de sus padres, abuelos y hermanos; análisis bioquímicos del suero sanguíneo para anomalías en relaciones de los lípidos; medidas terapéuticas basadas en una dieta baja en colesterol y en grasa, y el empleo de agentes lipotrópicos y de preparaciones endocrinas según sean indicadas en cada caso.

E. M.

648.—Anorexia nervosa: estudio de su pronóstico. — Kay D. W. K. — Proc. Roy. Soc. Med. 46, 669 (1953).

El autor estudia el curso de la enfermedad durante varios años y llega a las siguientes conclusiones: 1) los pacientes referidos a clínicas psiquiátricas que muestran síntomas acentuados de aversión por la comida, pérdida de peso y, en las mujeres, amenorrea, tienen un mal pronóstico; 2) cuando no están presentes síntomas psicóticos claros, desde el primer momento, hay pocas probabilidades de que se desarrolle la psicosis; 3) solamente 10 a 20% recobran totalmente la salud y la mayoría continúa mostrando síntomas de pérdida de peso e irregularidades menstruales aun después de un periodo de más de cinco

años; alrededor de 15% mueren; 4) los pacientes estudiados no muestran uniformidad en los síntomas psiquiátricos.

El autor no está convencido de que se trata de una entidad nosológica específica y que el término de anorexia nervosa no llama la atención sino sobre uno de los síntomas de la afección. Se ha prestado demasiada atención a la anorexia y a la amenorrea, apartando demasiado el estudio de los otros síntomas que siempre se encuentran.

Dice que no es útil el enfoque de la afección como alteración psicósomática y que tanto la terapéutica psiquiátrica como la endocrinológica no han dado más que resultados pobres. Opina que es necesaria mayor investigación de la enfermedad, principalmente sobre el mecanismo y relaciones psicológicas de la amenorrea, los efectos de los diversos tipos de terapia y el pronóstico de otros casos de anorexia, especialmente los tratados en hospitales generales.

A. P. M.

649.—Influencia de la insulina sobre la producción calórica en el conejo. — Theophile Cahn y Jacques Houget. — Journ. Phys. 45, 429 (1953).

Los autores estudian los cambios en la producción calórica de los conejos en ayunas y alimentados, deduciéndose que la insulina puede intervenir en los mecanismos de los cambios de la alimentación.

J. M. B.

650.—La melanodermia tropical y los problemas que ella implica. — H. Baylon, J. Galy y R. Hugonot. — Ann. Med. 54, 276 (1953).

Los autores, aun reconociendo la imperfección y el carácter incompleto de sus observaciones, describen tres casos de melanodermia tropical, acompañada de hipotensión y astenia, cuya patogenia hipófiso-subrenal estaría en relación con la adaptación del hombre blanco al clima tropical.

La eliminación excesiva de cloruro sódico en el trópico sería el origen de estas manifestaciones.

J. M. B.

NUEVAS PUBLICACIONES

Economie Alimentaire du Globe. Essai d'interprétation. — Por Michel Cépède y Maurice Lengellé. — Librairie De Médecis. Editions M. Th. Génin. Paris, 1963.

Un libro excepcional puede considerarse el publicado por Cépède y Lengellé. Por su originalidad, su documentación y su interpretación constituye uno de los libros más interesantes publicados últimamente.

Por supuesto que la interpretación que los autores dan al problema alimenticio mundial tiene un carácter estrictamente económico, lo cual aumenta el valor del libro, ya que no son frecuentes los estudios de economistas sobre los problemas del consumo.

El libro está dividido en cuatro partes, cada una de las cuales contiene una serie de temas, formando todo ello una unidad perfecta.

En la primera parte los autores se refieren principalmente al consumo alimenticio y su evolución, de acuerdo con el consumo calórico en diferentes países. De gran interés es el diagrama triangular que permite el análisis del porcentaje de consumo de cereales, raíces, tubérculos, azúcares, frutas y leguminosas, en función del número de calorías consumidas por día. Sigue el estudio por porcentaje de proteínas vegetales, en relación con el de las proteínas animales en función del nivel general de la alimentación. También se refiere en esta primera parte al consumo de grasas en diferentes países.

La segunda parte trata de las repercusiones de la alimentación deficiente sobre la mortalidad infantil, así como sobre la esperanza de vida.

En la tercera parte los autores se refieren a la distribución de la población mundial, en función del nivel alimentario, y establecen algunas correlaciones entre el nivel de vida, la actividad profesional y el consumo alimentario.

La cuarta parte se refiere a la correlación del salario real y el consumo, y establece un esquema de la evolución cualitativa del régimen parisiense en diversas épocas.

El libro contiene una serie de tablas y mapas, por lo cual aumenta el interés didáctico de la obra.

J. M. B.

Reglamento Alimentario Argentino. Buenos Aires, 1953.

Se trata de un meduloso acopio de datos alimenticios, encauzados para servir de norma sanitaria en el control de alimentos. Comprende los siguientes capítulos:

- I.—Introducción.
- II.—Disposiciones generales.
- III.—Condiciones generales de las fábricas, depósitos y comercios de alimentos.
- IV.—Reserva, conservación y tratamiento de alimentos.
- V.—Utensilios, recipientes, envases, envolturas, aparatos y accesorios.
- VI.—Rotulación.
- VII.—Alimentos cárneos y afines.
- VIII.—Alimentos grasos.
- IX.—Alimentos lácteos.
- X.—Alimentos farináceos.
- XI.—Alimentos azucarados.
- XII.—Alimentos vegetales.
- XIII.—Bebidas hídricas y alimentos refrescantes.
- XIV.—Bebidas fermentadas.
- XV.—Bebidas espirituosas.
- XVI.—Productos estimulantes o frutivos.
- XVII.—Correctivos y coadyuvantes.
- XVIII.—Productos varios.
- XIX.—Productos dietéticos.
- XX.—Artículos de uso doméstico.
- XXI.—Penalidades y procedimientos.

El Reglamento Alimentario Argentino es el fruto de veinte o más años de experiencia del Dr. Carlos A. Grau, autor del anteproyecto y Director de Química del Ministerio de Salud Pública de la República Argentina.

A. M. S.

NUTRICION E INFECCION

I. Las observaciones estadísticas realizadas en países que en un momento dado mantuvieron una deficiencia nutricional marcada han demostrado de manera obvia el aumento de la incidencia de la mayoría de las enfermedades infecciosas. Es bueno advertir que en las mismas épocas en que la desnutrición se manifiesta ocurren también desajustes sensibles de otros factores higiénicos que repercuten con mayor o menor intensidad en la incidencia de las enfermedades infecciosas. En consecuencia, no todo incremento debe atribuirse a la desnutrición, pero sí en buena parte.

Tomando como muestra lo ocurrido en Holanda durante los años de la guerra, podrán apreciarse algunos hechos de gran interés. El consumo calórico por persona en 1938 era de 2.365, habiendo descendido en 1942 a 1.570 calorías (1). El aumento observado en la incidencia de algunas enfermedades infecciosas de 1938 a 1942 fué patente. La neumonía aumentó en un 20%; la bronquitis, un 36%; la tuberculosis, un 47%; la diarrea y enteritis, un 54%; enfermedades infecciosas (excepto tuberculosis y gripe), un 98%, y la gripe, un 24% (2).

En Bélgica, según Bigwood, la mortalidad por tuberculosis aumentó desde el principio de la guerra en un 56%.

Existe, pues, una convicción profunda acerca de esta interrelación, y todos los autores señalan a la desnutrición entre los factores sociales que repercuten sobre la incidencia de las enfermedades infecciosas.

Sin embargo, podríamos preguntarnos:

Las pruebas experimentales en animales ¿han dado resultados concluyentes para demostrar esta interrelación? ¿Por

qué mecanismo defensivo el sujeto bien nutrido se defiende mejor ante la infección?

¿Qué relación guardan entre sí los fenómenos inmunológicos y la nutrición?

¿Qué nutrientes intervienen más directamente en la creación de la resistencia ante la infección?

II. En 1938, Watson, Wilson y Topley (3) observaron que ratones sujetos a una dieta sin leche descremada en polvo ofrecían mayor y significativa susceptibilidad a las infecciones naturales que ratones con dieta completa.

En 1940, Madden y Wipple (4) demostraron que la formación de globulinas séricas normales dependía de la utilización de un adecuado suministro de amino-ácidos. Estas globulinas contenían todos los amino-ácidos para la rata en crecimiento. Agregaron que los estudios de las relaciones entre las reservas proteicas y la síntesis de amino-ácidos deben dirigirse en particular a la porción que contiene anticuerpos, es decir, la fracción gamma-globulina.

Por el mismo año, Riddle, Spies y Hudson (5) estudiaron 150 enfermos con pelagra en el Estado de Alabama (EE. UU.), que presentaban lesiones clínicas francas. Lograron aislar de las lesiones oculares y labiales (queilosis) el *staphilococcus aureus* y el *streptococcus hemolyticus*, que desaparecieron por la simple administración de riboflavina. Gérmenes de Vincent hallados en la boca desaparecieron con ácido nicotínico.

En los años siguientes (1942, 1943 y 1944) la Escuela de Cannon y colaboradores (6) (7) (8) (9) realizaron investigaciones en ratas con infecciones experimentales o con antígenos hemolíticos.

Un lote de ratas con hipoproteinemia fué inyectado por vía intravenosa con antígenos (suspensión de eritrocitos lavados de carnero al 0,25%) a fin de determinar la producción de anticuerpos. Se observó una notable diferencia entre las ratas con hipoproteinemia y las testigos. Seis u ocho días después de la inyección de los glóbulos rojos, el promedio del título de hemolisinas de los sueros normales fué aproximadamente 10 veces mayor en las ratas testigos con protidemia normal. Además, observaron que, unida a la capacidad disminuída para formar anticuerpos, las ratas con hipoprotidemia manifestaron una tendencia francamente aumentada para desarrollar infecciones espontáneas.

En otro de los estudios de Cannon y colaboradores (10) los experimentos se realizaron en conejos. Logrado el descenso de las proteínas sanguíneas, a un grupo de conejos se le inyectó 0,2 cc. de vacuna anti-Eberth por vía subcutánea. El promedio de aglutininas obtenido en los conejos testigos bien alimentados fué cinco veces mayor que el obtenido en los animales con hipoprotidemia. Posteriormente, se les inyectó intravenosamente una vacuna de *salmonella paratyphi*. También en este caso el promedio de aglutininas fué de 3 a 5 veces mayor en los conejos control que en los depauperados.

Estudios complementarios fueron realizados por R. W. Wisler, R. L. Woolridge y C. H. Stefee (11) (12), aportando nuevos datos a la relación entre la nutrición y la formación de anticuerpos. Estos autores adicionaron proteínas de alta calidad a la dieta de ratas previamente depauperadas de proteínas, observando un aumento rápido en la capacidad de los animales para producir anticuerpos. Muy interesante es el hecho, observado por estos autores, que ratas con dietas pobres en proteínas durante un período hasta de seis meses restablecían la producción de anticuerpos en cuanto se agregaba a la dieta proteínas de alta calidad.

Parece, pues, un hecho evidente que las proteínas juegan un papel importante en la formación de los anticuerpos, siendo éstos una parte esencial de la defensa orgánica frente a la infección. Pero en definitiva la respuesta de los anticuerpos no es una medida de la resistencia a la infección, sino únicamente la manifestación de las defensas corporales que limitan la infección una vez establecida.

En 1947, E. W. Wisler (13), trabajando en los laboratorios de Cannon, insiste en una serie de experiencias en conejos, para señalar la importancia del estado de nutrición ante la infección de neumococos tipo I.

En un grupo de conejos obtuvo la deplección proteica a los 96 a 105 días, sometiéndolos a una dieta con un 2% de proteínas. El grupo control fué alimentado con una dieta del 15% de proteínas. Ambos grupos fueron inmunizados con vacuna neumocócica. Seis días después, todos los animales fueron inyectados con 0,1 cc. de cultivo virulento joven de neumococo tipo I, intradérmicamente.

Los animales del primer grupo (dieta: 2% de proteínas) mostraron marcada pérdida de peso y anemia. Un lote testigo

de ambos grupos, que no fué vacunado previamente, tuvo una mortalidad de 100% después de la inyección del cultivo virulento.

De los vacunados, en cambio, murieron 24 de los 27 en deplección proteica y cinco de los 28 conejos alimentados con la dieta de proteínas al 15%.

Asimismo, Berry, Davis y Spies (14) trataron de investigar la resistencia a la infección en ratas sometidas a la misma alimentación que los pacientes del Hospital Hillman de Birmingham. Se utilizó vacuna tipo paratífica mixta. Los resultados obtenidos indicaron que tanto el conteo leucocitario como la actividad fagocitaria de los leucocitos, la producción de aglutininas y la capacidad de producir anticuerpos fueron muy superiores en los animales que recibieron una dieta óptima en relación con los que recibieron la dieta basal de los pacientes del Hospital.

Todos estos estudios llevan a la conclusión de que existen motivos de índole experimental que demuestran la relación del estado nutricional con la capacidad de formar anticuerpos. Sin embargo, las observaciones realizadas por M. M. Bieler, E. E. Ecker y T. D. Spies (15) en pacientes hospitalizados no confirman los resultados hallados en animales. En un estudio sobre 29 pacientes, ocho de ellos con hipoprotidemia asociada a anemia nutricional, encontraron "que el suero de personas con hipoprotidemia, pero sin infección, pueden sostener ciertas funciones inmunológicas, incluso cuando una gran proporción de la proteína sérica total haya desaparecido", y agregan: "muchos pacientes mal nutridos, con anemia... parecen ser tan resistentes a ciertas enfermedades como individuos bien nutridos".

III. También se han realizado algunos estudios acerca de las relaciones de las vitaminas y formación de anticuerpos (16, 17, 18, 19, 20). Entre los más recientes puede citarse el de Ludovici y Axelrod (21), quienes en 1951 estudiaron el efecto de las deficiencias del ácido pteroilglutámico, niacina y triptófano, vitaminas B₁₂, A y D sobre la respuesta de los anticuerpos de la rata al estímulo antigénico de los eritrocitos humanos.

Noventa y seis ratas blancas machos recién destetadas fueron divididas en 5 grupos, alojadas individualmente y pesadas semanalmente. Se dió dieta básica a cada grupo. Después de cuatro semanas se inició la inmunización en los grupos de las

vitaminas A, B₁₂ y D; después de cinco semanas, en el grupo de la niacina y tiamina, y después de nueve semanas, en el del ácido pteroilglutámico. Como antígeno se inyectó por vía intraperitoneal una suspensión al 10% de eritrocitos humanos del grupo O, lavados, Rh positivos, en suero fisiológico. La dosis inicial de 0,5 ml. de la suspensión de eritrocitos era seguida de dos inyecciones de 1 ml. en días alternados. Cinco días después de la inyección final se les extraía sangre del corazón a las ratas y se determinaba el título de aglutininas del suero.

Los resultados obtenidos en el experimento con niacina y triptófano demostraron que la suplementación de la dieta básica (deficiente en niacina y triptófano) con niacina o triptófano producía notable respuesta del desarrollo. Empero, la respuesta normal de anticuerpos fué lograda sólo en los animales que recibían triptófano agregado. De modo que la deficiencia de niacina y triptófano producía sólo disminución relativamente moderada de la respuesta de anticuerpos. En las ratas con déficit de vitamina A se observó reducción significativa en los niveles de anticuerpos. No se notó diferencia de significación entre los títulos de anticuerpos de las ratas con déficit de vitamina B₁₂ o D y sus respectivos controles.

Los resultados del experimento demuestran que se produjo disminución acentuada de la respuesta de anticuerpos en las ratas con deficiencia de ácido pteroilglutámico.

La suplementación de la dieta baja en niacina y triptófano con una u otra de estas sustancias produjo notable respuesta del desarrollo, aun cuando la respuesta normal de anticuerpos se obtuvo sólo en los animales que recibían triptófano agregado. Otros investigadores han observado que la niacina mejora la utilización del triptófano. La niacina puede ejercer un efecto de "ahorro" sobre la necesidad de triptófano, pero ella sola no puede satisfacer la demanda de la síntesis de anticuerpos con esta dieta básica. Al realizar estudios sobre la relación de los estados de nutrición con la formación de anticuerpos, Ludovici y Axelrod (21) encontraron casos semejantes en que una dieta puede ser adecuada para el desarrollo y no para la síntesis de anticuerpos. De modo que parecería que el proceso de la síntesis de anticuerpos requiere dieta más adecuada que el del desarrollo y puede usarse en la valoración de los estados de nutrición.

Se han llevado a cabo numerosos estudios acerca del papel

de la vitamina A en la susceptibilidad a la infección. En el experimento de Ludovici y Axelrod los títulos de anticuerpos de las ratas con déficit de vitamina A eran francamente más bajos que los de los animales de control.

La disminución era en grado más bajo que la encontrada en las deficiencias de ácido pantoténico, piridoxina y ácido pteroilglutámico.

Con respecto a la deficiencia de vitamina D, los animales raquíticos no eran más susceptibles a la infección que los controles que recibían dosis adecuadas. Los autores no hallaron diferencia de significación entre los niveles de anticuerpos de las ratas con deficiencia de vitamina D y los de las de control.

Estos experimentos de Ludovici y Axelrod completan un amplio estudio de los efectos del ácido pantoténico, piridoxina, riboflavina, biotina, tiamina, ácido pteroilglutámico, niacina y triptófano, vitaminas B₁₂, A y D, sobre la respuesta de anticuerpos de las ratas blancas al estímulo antigénico de los eritrocitos humanos del grupo O, Rh positivos. Durante toda la investigación emplearon idénticos procedimientos inmunizantes. De los resultados, los autores clasificaron los efectos de estas deficiencias sobre los anticuerpos circulantes en tres grupos, a saber: 1º, disminución acentuada de respuesta de anticuerpos en las deficiencias de ácido pantoténico, piridoxina y ácido pteroilglutámico; 2º, disminución moderada de respuesta de anticuerpos en las deficiencias de riboflavina, tiamina, biotina, vitamina A y niacina y triptófano; 3º, respuesta inalterada de anticuerpos en las deficiencias de vitaminas B₁₂ y D (21).

IV. Un problema totalmente contrario se ha planteado entre la deficiencia nutricional y la susceptibilidad a la poliomiélitis. Parece ser que en animales de experimentación existe mayor sensibilidad al virus de la poliomiélitis que en los que presentan manifestaciones carenciales. Este aspecto no es, ciertamente, una novedad que le da carácter de excepción, sino que ya se había señalado una menor susceptibilidad a ciertos tumores en animales carentes; lo mismo en cuanto a ciertos virus.

J. M. B.

BIBLIOGRAFIA

- (1) Jour. Am. Diet. Assoc. 19, 4 (259) (1943).
- (2) Central Bureau Voor de Statistiek (1942).
- (3) Watson, Wilson y Topley. — J. Hygiene 38, 424 (1938).
- (4) Madden y Wipple. — Physiol. Rev. 20, 194 (1940).
- (5) Riddle, Spies y Hudson. — Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 45, 361 (1940).
- (6) Cannon. — J. Inmology 44, 107 (1942).
- (7) Cannon. — J. Lab. Clin. Med. 28, 127 (1942).
- (8) Cannon, Chasse y Wisler. — Jour. Inmology 47, 133 (1942).
- (9) Cannon, Wisler, Woolridge y Benditt. — Ann. Surgery 120, 510 (1944).
- (10) R. W. Wisler, R. L. Woolridge, C. H. Steffee y P. R. Cannon. — J. Inmology 52, 267 (1946).
- (11) R. W. Wisler, R. L. Woolridge y C. H. Steffee. — Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 62, 199 (1946).
- (12) Nutrición. Julio 1944.
- (13) R. W. Wisler. — J. Infect. Dis. 80, 250, 264 (1947).
- (14) Berry, Davis y Spies. — J. Lab. Clin. Med. 30, 684 (1945).
- (15) M. M. Bieler, E. E. Ecker y T. D. Spies. — J. Lab. Clin. Med. 32, 130 (1947).
- (16) E. Mellanby. — La Ciencia de la Nutrición en Medicina. Bol. Med. Brit. 2, 10-11 (1944).
- (17) Jungelbut. — J. Exp. Med. 62, 517 (1935).
- (18) Knight y Stanley. — J. Exp. Med. 79, 291 (1944).
- (19) Klein. — Science 101, 587 (1945).
- (20) Lyman, Schultza y King. — J. Biol. Chem. 118, 757 (1937).
- (21) Ludovici, P. O., y Axelrod, A. E. — Proc. Soc. Exper. Biol. y Med. 77, 526 (1951).

SECCION INFORMATIVA

TERCERA CONFERENCIA SOBRE PROBLEMAS DE NUTRICION EN AMERICA LATINA

En el próximo mes de octubre, entre los días 19 y 28, tendrá lugar en Caracas la Tercera Conferencia sobre Problemas de Nutrición en América Latina, la cual será organizada por la FAO y la OMS conjuntamente. El Gobierno de Venezuela ha invitado formalmente a dichos organismos internacionales con el fin de que hagan la convocatoria correspondiente a los países latinoamericanos.

Dicha Conferencia tendrá lugar en los locales del Instituto Nacional de Nutrición, por lo cual se espera acondicionarlos de manera que para el mes de octubre se encuentren debidamente dispuestos.

Según la agenda provisional, el temario correspondiente será el siguiente:

- 1° Realizaciones en el campo de la nutrición práctica en América Latina desde la Segunda Conferencia (Río de Janeiro, 1950).
- 2° Desnutrición proteínica en madres, lactantes y niños. Su investigación y prevención.
- 3° Bocio endémico y su prevención.
- 4° Preparación de personal auxiliar para llevar a la práctica los programas de nutrición.

REUNION DEL GRUPO DE LA O.M.S. PARA EL ESTUDIO DEL BOCIO ENDEMICO

Londres, diciembre de 1952

Entre los días 8 y 11 de diciembre próximo pasado se celebró en el Fletcher Memorial Hall, Instituto Nacional de Investigación Mill Hill, Londres, una reunión para el estudio del bocio endémico, la cual estuvo organizada por la OMS.

En dicha reunión se fijaron las normas más modernas acerca de la profilaxis del bocio endémico, dedicando preferente atención al problema de la estabilización del yodo en la sal.

El informe de Londres puede considerarse como una "puesta al día" del problema del bocio endémico y será de gran interés para las discusiones que tendrán lugar en Caracas con motivo de la Tercera Conferencia sobre Problemas de la Nutrición en América Latina.

ESCUELA NACIONAL DE DIETISTAS DE VENEZUELA

Por acuerdo del Instituto Nacional de Nutrición, a partir del año escolar 1952, el curso de Dietistas ha sido elevado a tres años, manteniéndose el criterio anteriormente fijado de exigir el título de educación secundaria o especial para su ingreso.

NUEVA REVISTA DE NUTRICION EN ESTADOS UNIDOS

Una nueva revista, titulada "The Journal of Clinical Nutrition", ha comenzado a publicarse en Filadelfia. Contiene artículos de gran interés, especialmente en el campo de la Clínica de la Nutrición, así como en Dietoterapia. Todos los artículos tienen al final un resumen en español, lo cual constituye una novedad en las revistas de Estados Unidos.

NUEVA SEDE DEL INSTITUTO NACIONAL DE NUTRICION

Los trabajos de ampliación de la Avenida Este 1 han traído como consecuencia la demolición de la antigua sede del Instituto Nacional de Nutrición, en Plaza España. Sin embargo, la construcción de un moderno edificio de cuatro plantas listo para ser ocupado traerá un indudable mejoramiento en las disponibilidades de local para las actividades del Instituto Nacional de Nutrición. El nuevo Instituto, construido a un costo de Bs. 1.800.000, cuenta con toda clase de facilidades para el desarrollo de las labores.

En la primera planta son de destacarse los locales del Servicio de Nutrología, donde funciona una Clínica de Nutrición. Cuenta con varios Consultorios para los médicos y tiene anexo un Laboratorio para investigaciones clínicas. Además, están en esta misma planta un salón para exposiciones de carácter educativo, así como un auditorium con capacidad para 250 personas y una cocina para trabajos de demostración de prácticas de cocina y actividades similares.

En la segunda planta se encuentra la Dirección del Instituto, la Consultoría Jurídica, etc., así como el Servicio de Nutrología y Control de Colectividades, y el resto se halla totalmente ocupado por las oficinas administrativas, modernamente instaladas y con amplia luz y ventilación.

En la tercera planta se encuentran las oficinas de la Dirección de la División Técnica, una amplia biblioteca y los Laboratorios del Servicio de Bioquímica y Fisiología de la Nutrición, destinándose la cuarta planta a las actividades docentes del Instituto, siendo éste el local donde está ubicada la Escuela Nacional de Dietistas.

Esta cuenta con amplias facilidades tanto de aulas como de laboratorios y una cocina experimental.

Por último, en la terraza se encuentra un comedor destinado al personal del Instituto y que sirve al mismo tiempo de institución experimental para organización de este tipo.

Un amplio subterráneo para estacionamiento de automóviles completa las facilidades con que cuenta el Instituto en su nueva sede.

No hay duda de que el traslado a estas nuevas oficinas intensificará y facilitará las labores del Instituto Nacional de Nutrición de Venezuela.

NOTAS

Viaje del Dr. E. Páez Pumar

En el mes de septiembre próximo saldrá para Estados Unidos (Baltimore) el Dr. Eduardo Páez Pumar, Médico Jefe del Servicio de Clínica de la Nutrición de este Instituto. El Dr. Páez Pumar se trasladará al Norte con el fin de realizar estudios de Salud Pública.

Regreso del Dr. Otto Lima Gómez

Después de una larga temporada en Europa, ha anunciado su llegada próximamente a Venezuela el Dr. Otto Lima Gómez, quien viene realizando estudios de Nutrición y Hematología en distintos centros de investigación europeos.

Visita del Dr. T. H. Jukes

En el mes de marzo se celebró un seminario con motivo de la venida a Venezuela del Dr. T. H. Jukes, pronunciando una interesante conferencia sobre los problemas de la nutrición en relación con los antibióticos.

Primera Jornada de Trabajos de Enfermería

Entre los días 6 y 11 de marzo se celebró en Caracas la primera jornada de trabajos de enfermería, la cual constituyó un éxito completo, tanto desde el punto de vista de organización como técnico.

Se leyeron varios trabajos, los cuales fueron ampliamente discutidos en el seno de la reunión.

Organización y programas de trabajo del Instituto Nacional de Nutrición

En el mes de marzo el Instituto Nacional de Nutrición publicó un folleto titulado "Organización y Programas de Trabajo del Instituto Nacional de Nutrición".

VII Congreso Internacional de Pediatría

Entre los días 12 y 17 de septiembre próximo tendrá lugar en La Habana el VII Congreso Internacional de Pediatría, el cual espera estar muy concurrido, dado el interés que han despertado los temas a tratar.

Programa provisional de la III Conferencia sobre Problemas de la Nutrición en América Latina (Caracas, 19-28 octubre 1953)

Octubre 19, lunes:

- 10 a. m. Sesión preparatoria.
- 12 m. Agasajo de la Comisión Organizadora de Venezuela.
- 5 p. m. Sesión inaugural, con asistencia del Ciudadano Presidente de la República. Discursos de orden del Ciudadano Ministro de Sanidad y Asistencia Social y del Presidente de la Conferencia.
- 7 p. m. Visita al Ciudadano Presidente de la República. Palacio de Miraflores.

Octubre 20, martes:

- 9 a. m. Sesión plenaria. Lectura y discusión de informes.
- 3 p. m. Sesión plenaria. Lectura y discusión de informes.

Octubre 21, miércoles:

- 9 a. m. Reunión de Comisiones.
- 3 p. m. Reunión de Comisiones.

Octubre 22, jueves:

- 9 a. m. Reunión de Comisiones.
- 12 m. Almuerzo a los Jefes de Delegación por el Delegado Permanente de Venezuela ante los organismos internacionales.
- 3 p. m. Reunión de Comisiones.

Octubre 23, viernes:

- 9 a. m. Reunión de Comisiones.
- 3 p. m. Reunión de Comisiones.

Octubre 24, sábado:

- 9 a. m. Visita de la ciudad: Comedores Populares, Comedores Escolares, Mercados.
- 12 m. Visita al Frigorífico de Coche. Fiesta criolla ofrecida por el Ciudadano Gobernador del Distrito Federal.

Octubre 25, domingo: libre.

Octubre 26, lunes:

- 9 a. m. Reunión de Comisiones para discutir y aprobar informes.
- 3 p. m. Reunión de Comisiones para discutir y aprobar informes.
- 9 p. m. Acto cultural artístico ofrecido por el Ministerio del Trabajo y el Instituto Nacional de Nutrición: "Retablo de Maravillas", Teatro Municipal.

Octubre 27, martes:

- 9 a. m. Sesión plenaria.
- 3 p. m. Informe final. Consideración de las conclusiones y recomendaciones.

Octubre 28, miércoles:

- Mañana: libre.
- 3 p. m. Sesión plenaria.
- 5 p. m. Sesión de clausura. Discurso de orden del Ciudadano Ministro de Relaciones Exteriores.
- 8 p. m. Banquete ofrecido por el Ciudadano Ministro de Sanidad y Asistencia Social. Club "Valle Arriba".