

PATOLOGIA DE FERMENTOS Y HERENCIA

DE LAS ENFERMEDADES (*)

por el

Prof. C. Jiménez Díaz

En los últimos años los esfuerzos de los médicos, y en general de los investigadores, han ido arrojando tales resultados prácticos que venimos asistiendo a un importante fenómeno sobre la vida humana y las enfermedades. Parece que tanto esfuerzo reunido para el mejor conocimiento de las enfermedades y la ideación de métodos terapéuticos se resuelve al fin en la disminución de lo que podemos llamar la "muerte condicional", debida a circunstancias externas, afectando poco a eso que de siempre se ha llamado la "muerte natural", que halla su base en el desgaste progresivo de los órganos y las funciones como consecuencia de la vida misma.

No es de sorprender el resultado si se tiene en cuenta hasta qué punto han sido averiguados los motivos principales de la mortalidad infantil, la profilaxis de las enfermedades infecciosas que antes eran inevitables y segaban la vida de tantos niños en epidemias, el tratamiento eficaz de muchas de esas infecciones y los trastornos nutritivos y del aparato digestivo en la infancia, todo lo cual se ha cristalizado en una serie de medidas que constituyen las armas de la "lucha contra la mortalidad infantil. En España, el éxito de esta campaña ha sido rotundo y manifiesto. Pero además ciertas enfermedades causantes de una proporción alta de las "muertes condicionales", como la sífilis, la tuberculosis y el cáncer, han sido asimismo objeto de una atención especial y reiterada.

La aplicación de métodos auxiliares, como los rayos X, los exámenes de laboratorio, la electrocardiografía, etc., nos permiten hoy hacer unos diagnósticos que hace cincuenta años no habrían podido ni soñarse; esto va haciendo que parejamente conozcamos también mejor los síntomas objetivos de las enfermedades en su comienzo y,

(*) Conferencia inaugural del curso 1947-1948 en el Ateneo de Madrid (per "Rev. Clin. España.", febrero 1948, extracto del trabajo).

por consiguiente, creando una clínica más precoz aun fuera del empleo de tales medios. Nos acercamos al desiderátum, expresado por Mackenzie en su *Future of the Medicine*, de saber evaluar los pequeños síntomas de escasa repercusión que nos permiten hablar de diagnóstico en los períodos preclínicos, y estudiamos la "historia natural" de ciertas enfermedades, averiguando, verbigracia, cómo una ictericia pasajera antigua puede acarrear al curso de los años hasta una cirrosis incurable. Los medicamentos de lucha contra las enfermedades infecciosas, que han tenido tres momentos de rápido progreso: la época post-Koch y Pasteur, de sueros y vacunas; la época de Ehrlich, fundador de la quimioterapia científica, y la actual, inaugurada, de una parte, por Domagk, con el descubrimiento de las sulfamidas, y por Flemming y Florey, con la penicilina, suponen la curación de innúmeros enfermos que hubieran indefectiblemente muerto todavía hace diez años. La cirugía ha dado un paso de gigante, asimismo, en los últimos años: procesos que no eran asequibles a la mano experta que trata de extirpar el mal, lo son actualmente merced a la introducción de métodos nuevos de anestesia y de hemostasia y a la vigilancia activa sobre la marcha de las funciones vitales en el acto quirúrgico con medios de intervenir sobre sus alteraciones; y así se ha hecho posible extirpar procesos de la intimidad del cerebro, del interior del tórax, del páncreas, del hígado, del esófago, órganos que no hace mucho aún, cuando eran afectos del cáncer, por precoz que el diagnóstico fuera, no se podía hacer otra cosa que remedios paliativos.

Con todo lo anterior, la vida humana está enormemente más defendida que antes hasta los cuarenta años; pero a partir de aquí, y sobre todo desde los cincuenta en adelante, una serie de enfermedades, para las que aun no contamos con remedios de valor evidente, siguen produciendo la muerte con la misma frecuencia que antes.

¿Qué enfermedades son éstas que determinan con más frecuencia un padecimiento crónico pasada cierta edad y van fijando el camino de la muerte? Podemos recurrir a las estadísticas o a la experiencia personal de todo médico. Una buena parte de éstas son las secuelas ulteriores de procesos ocurridos en edades más tempranas; muchas de las enfermedades circulatorias, que pueden haber permanecido latentes hasta que llegan en edades ulteriores al límite de la insuficiencia dinámica, son la consecuencia de infecciones, y muy principalmente del reumatismo; otro gran capítulo es el de las enfermedades crónicas del aparato respiratorio, toleradas durante muchos años hasta

que se llega a una situación de disnea continua; accidentes intermitentes de agudización grave, asistolia, etc., las cuales, en su mayor parte, son también consecuencia de procesos agudos antiguos que fueron dejando lesiones indelebles para el futuro. En este capítulo de las enfermedades de después de los cincuenta años que son consecuencia de procesos agudos anteriores cabe un mejoramiento de la situación en el futuro cuando se posean medios de luchar contra el reumatismo o contra los procesos catarrales del virus más eficaces que los actuales.

Haciendo abstracción de esos dos capítulos, es evidente que la involución del aparato circulatorio, comprendida en un sentido amplio, es uno de los principales factores de tal mortalidad. Los accidentes vasculares del corazón (la enfermedad coronaria con la involución miocárdica, el angor o el infarto) y los cerebrales (la hemorragia, trombomalacia, etc.) constituyen uno de los capítulos fundamentales; dos procesos que solemos considerar aparte, la hipertensión y la arterioesclerosis, son la base de esos accidentes vasculares. Sobre su génesis sabemos que intervienen factores constitucionales fundamentales, y con frecuencia asociados a la herencia de los caracteres somáticos, de hábito y constitución, e incluso de modo de ser y reacciones psíquicas. La obesidad y la diabetes, entre otros procesos de la nutrición, intervienen notablemente en el desarrollo de otras enfermedades y su trascendencia para la vida. La obesidad se asocia frecuentemente a la hipertensión y a la involución vascular precoz, como es sabido, y además modifica el curso de una afección cardíaca, una neumonía, etc., actuando como un agente patoplástico que individualiza el pronóstico de otras posibles afecciones intercurrentes. La diabetes hoy es menos veces ya causa directa de la muerte que antes de la era insulínica; pero el tratamiento con insulina ha permitido ver cómo la patografía de los diabéticos va cambiando y ya son fundamentalmente ciertas complicaciones las que regulan el pronóstico de estos enfermos; la esclerosis vascular y sus consecuencias, y la afección renal (gloméruloesclerosis intercapilar, necrosis papilar), son las más importantes, que demuestran además la repercusión potente de una enfermedad primariamente de la nutrición sobre la resistencia de órganos vitales. Enfermedades de la sangre y órganos hemopoyéticos han sido y son otro de los capítulos más importantes; el tratamiento con hígado de la anemia perniciosa ha borrado esta causa de muerte, más importante de lo que hace unos años, cuando sólo se diagnosticaba una pe-

queña parte de los casos que de anemia perniciosa se creía y no se sospechaba su gran frecuencia, que actualmente reconocemos. Pero los procesos hematológicos que aun persisten, y no solamente en edades más avanzadas, tocan, por una lado, a la patología de la nutrición, y por otro, a los tumores, que es otra de las grandes causas de muerte, aminorada por los progresos de la cirugía, pero aun patente mientras no sea posible un tratamiento sistemático de todo el organismo del sujeto canceroso. Sin duda, en todas estas enfermedades que he mencionado, representa la herencia, la constitución genética, un papel decisivo.

Ya sabemos que la "muerte natural", resultado del agotamiento o desgaste de los órganos principales, es un carácter propio del individuo, al cual se llega solamente por algunos que han ido burlando las causas incidentales o condicionales de muerte. Este carácter, como la curva propia de crecimiento, etc., está determinado en el genotipo; cada persona nace con una curva de crecimiento predeterminada y una edad de "muerte natural"; el crecimiento podrá no alcanzarse en la medida prevista por alteraciones exo- (dieta, vitaminas, minerales, etc.) o endógenas (afecciones endocrinas, etc.), como el final natural de la vida puede no alcanzarse por un corte previo que realiza una enfermedad; pero lo más interesante, sobre lo que tendremos que insistir después, es que la enfermedad que cortará el curso prefijado de la vida puede también estar en germen en el individuo al nacer.

Que hay una curva de desarrollo que se hereda, y que se hereda también el grado de longevidad, se ha podido demostrar no solamente en los animales (estudios de Robertson en las ratas, y de Morgan, Hyde, etc., en la drosophila), sino también en los humanos, tanto valiéndose de grandes estadísticas como, sobre todo, por el estudio de familias; recuérdense a este respecto los trabajos de Pearl, Pearsons, Show, etc., sobre cuyos detalles no nos interesa entrar ahora.

Pero la experiencia individual que confirma esto da más validez a la realidad del hecho ante la conciencia de cada uno; cuando el tiempo va pasando, ya puede dárse nos el caso de ver a los hijos de enfermos que hemos tratado, y en ocasiones uno se queda perplejo y aun aterrado de ver en un paciente exactamente reproducida la patología del padre. Los colegas que viven en los pueblos experimentan con frecuencia esta gran realidad. Hablando de ello con mi buen

amigo el doctor Abrami, de París, decía que cada vez tenía más convencimiento de que casi toda la patología de después de los cincuenta años era repetición de la de los padres; yo tenía y tengo un convencimiento similar, y muchas veces pienso que será necesario, si es algún día posible, escribir una patología distinta de la que manejamos ahora, basada en el criterio, casi botánico, de la especie morbosa. Hasta desde el punto de vista anatomopatológico es esto cierto; el gran anatomopatólogo Roessle ha escrito hace unos años la *Anatomía patológica de familia*, en la que aparte de los gemelos se advierte la reiteración de procesos en hermanos, padres e hijos, parientes, etc.

Pero esto no es solamente cierto para esas enfermedades de después de los cuarenta años que forman parte de la "personalidad paciente" del individuo, sino para toda su historia patológica, aun la producida por infecciones exógenas, donde se revela con frecuencia lo que el factor "disposición constitucional" importa en la constelación causal. Antes me he referido al reumatismo como una de las causas principales de lesión cardíacas que perdura y acarrea la muerte ulterior. Los estudios en familias (Fuller, Garrod, Jones, etc.) o en gemelos (Curtius, Morgan, Gansslen y colaboradores, etc.) han demostrado hasta qué punto tan insospechado la predisposición constitucional es indispensable para la realización de esta infección, e incluso para la localización cardíaca (Lawrence, etc.). Yo hice revisar a mis colaboradores López Brenes y Alonso Vivancos la estadística de lesiones valvulares reumáticas en mi clínica, confirmándose el papel de la disposición en la frecuencia enorme de antecedentes familiares del mismo proceso. Yo, en la clínica, en casos de duda sobre el diagnóstico de la enfermedad reumática, doy una importancia muy grande a los antecedentes familiares.

Y aunque el hecho sea seguro e indiscutible, sin embargo, ¡qué vago es todo lo que podríamos decir con respecto a su mecanismo!; lo que parece seguro es que esta disposición es solamente un aspecto de todo un conjunto sistemático de cualidades heredadas. Yo conocí de pequeño a una chica que tenía una manera especial de mirar, levantando una ceja y torciendo la cabeza al lado opuesto; aquella muchacha, cuando yo era estudiante, mostró ya una lesión mitral reumática. Eran varios hermanos, de los que solamente uno tenía el mismo hábito de mirar; pues bien, ése tuvo que ser visto por mí y tenía una lesión mitral, de la que murió; su hermana tuvo algunos

hijos y murió también en asistolia. No hace mucho tiempo ha venido a verme una hija de aquella muchacha, ya con veinte años, que no se parecía nada a su madre; pero al interrogarla me miró del mismo modo: tenía una lesión mitral, y de ella ha muerto últimamente.

* * *

Tratemos de ir analizando más de cerca la entraña de esa transmisión hereditaria.

En primer término, me parece necesario separar dos aspectos de la herencia de una función alterada: aquellos casos en los que en realidad lo transmitido es una anomalía de constitución morfológica de un órgano, y aquellos en los cuales se transmite una función alterada o deficiente, pero sin ir ligada primariamente a una forma anormal de ningún órgano. En el primer caso, la anomalía más o menos evidente es, sin embargo, anatómica o *formal*; en el segundo, es, en cambio, puramente *funcional*: escapa de la anatomía y aun de la visión histológica por afectar primariamente sólo a la estructura bioquímica del individuo.

Algunas de las anomalías del primer grupo tienen sólo un interés morfológico, sin trascendencia; otras, en cambio, predisponen a enfermedades, tal como, por ejemplo, los trastornos de formación de los cálices renales (riñón hipogenético), que facilitan la infección y son causa de una parte de las nefritis de la infancia, o tal los vicios congénitos cardíacos que a la larga irrogan la asistolia, entre otros numerosísimos ejemplos posibles. También algunas de estas anomalías tienen un interés de estigma por ir frecuentemente asociadas a una patología ulterior en otros órganos; así la polidactilia asociada, por ejemplo, a la adiposis cerebral y ceguera (síndr. de Moon-Biedl); así los estigmas del "status dysraphicus" (la espina bífida oculta, por ejemplo), relacionada con una patología amplia, sobre todo neurológica (gliosis, siringomielia, ataxia de Friedreich y enfermedades afines, etc.), y así la turricefalia asociada a la ictericia hemolítica constitucional.

El segundo grupo ofrece un interés apasionante: la herencia de peculiaridades funcionales que no se asocian primariamente a una dismorfia de órganos. Se trata de alteraciones en el metabolismo en un determinado sentido, con lo cual ciertos órganos para cuyo mantenimiento aquella fase metabólica puede tener un mayor interés pa-

decen a la larga, originándose una enfermedad aparentemente de órganos, y éste es, sin duda, el caso de las enfermedades tenidas como de origen endógeno y base hereditaria; como ejemplo podríamos poner el de las degeneraciones combinadas de la medula, las mielosis funiculares, en las cuales lo primario es la falta de un sistema fermentativo que depara el llamado factor endógeno de la secreción gástrica, en cuya virtud padece a la larga la hemopoyesis y la nutrición del sistema nervioso, originándose así en un determinado momento de la vida la anemia perniciosa y la degeneración de la medula espinal.

Esta separación que hago no ha sido tenida en cuenta por los autores, y quizá por ello el conocimiento del mecanismo íntimo de la herencia de las enfermedades ha quedado muy detrás de los avances en otros problemas de la patología. Es evidente que la herencia "funcional" puede solamente ser bioquímica; en este sentido hay algunas enfermedades, pocas, y en general poco frecuentes, que se reconocen ya como debidas a un "error metabólico congénito", según la expresión de Garrod: así la alcaptonuria, la imbecillitas fenilpirúvica, la hemocromatosis. La alcaptonuria, como se sabe, tomándola como ejemplo, no es sino la falta de un sistema enzimático indispensable para la utilización de los amino-ácidos aromáticos tirosina y fenil-alanina, por lo cual el proceso queda detenido en el ácido homogentisínico, que se elimina por la orina, y al oxidarse es la alcaptona.

Todos estos estados, constitucionales en su base sin duda alguna, que tienen importancia para la clínica, ¿cómo se heredan? ¿Pertenece o no a este grupo de herencia de una estructura bioquímica como los ejemplos citados que han sido reconocidos como tales? ¿O se trata de algo distinto? A mi juicio, se deben considerar como "variaciones", dentro de la especie, el hiper- y el hipotenso, el delgado y el obeso constitucionales, y quizá igualmente en general los hábitos que van declarándose abiertamente en la evolución individual, y en los que se asocian caracteres anatómicos (peso, tamaño, forma) y funcionales. Deben ser consideradas las peculiaridades funcionales heredadas que son base de la patología constitucional y de familia como similares a las variaciones y mutaciones genéticas que se advierten en las plantas o en los animales pequeños y pueden ser seguidas en los estudios de genética: el color de las flores de guisante, o de los ojos de la drosophila, que se cambia por una mutación y

ulteriormente se hereda a las generaciones subsiguientes. Igual significación tiene para mí que haya sujetos obesos que transmiten esta propiedad a los descendientes.

Siendo esto así, para conocer más de cerca el problema que analizamos, tendremos que repasar primero lo que dice la moderna ciencia genética acerca del mecanismo y significación de las mutaciones, y lo que la investigación clínica, por su parte, puede demostrarnos sobre esta posible similaridad.

* * *

De mucho tiempo los geneticistas han pensado que el mecanismo de las mutaciones fuera en esencia una mutación bioquímica, pero solamente en los últimos años se han ido acumulando datos demostrativos al irse conociendo el proceso bioquímico de adquisición de las propiedades mutantes. El color de cada flor está determinado por la posibilidad de sintetizar el correspondiente pigmento y la falta de ese color en una mutación indica la ausencia del sistema fermentativo necesario para obtenerle, o sea el mismo mecanismo que antes esbozaba de la alcaptonuria.

Actualmente existen numerosos ejemplos, que han sido revisados hace poco por Beadle, de la regulación genética de la actividad enzimática; por ejemplo, Lindegren y colaboradores han visto cómo la escisión de di- y trisacáridos por la levadura está bajo el control genético, y sobre todo son interesantes los estudios realizados por Erb y Horowitz sobre el *neurospora*. Este hongo tiene un ciclo de ornitina similar al del hígado para la formación de la urea según los trabajos de Krebs; pues bien, una mutación en cualquiera de los siete genes que intervienen suspende el ciclo y hace imposible la transformación de la ornitina en arginina. Del mismo modo se han obtenido mutantes en los que faltan determinadas de sus reacciones metabólicas relativas a la síntesis de vitaminas, aminoácidos, purinas o pirimidinas. Y no sólo el color o el metabolismo, sino incluso la determinación del sexo, se influyen genéticamente a través de intervenir sobre sistemas enzimáticos.

Como vemos, todo este proceso fermentativo es la vía por la cual la influencia genética se realiza y la acción de los genes parece resolverse, por tanto, en la creación de sendos sistemas fermentativos

Ahora bien, los sistemas enzimáticos están compuestos, como sa-

bemos, por lo general, por cadenas, cada uno de cuyos eslabones rige y cataliza un paso en la reacción química de transformación. Pero además cada fermento en sí tiene una composición más o menos compleja, en la que, aparte del núcleo prostético, es decisiva la constitución proteica rigurosamente específica. Si se comparan los genes con los virus, como últimamente se hace a partir del conocimiento (Stanley) de la constitución química de los virus que han podido obtenerse cristalizados, se podrá pensar que del mismo modo que el virus produce una proteína, el gen segrega una proteína específica: la constitutiva de un determinado fermento.

Desde un punto de vista químico, en los últimos años se han realizado numerosas investigaciones acerca de la constitución de los genes, tendiéndose a aceptar que se trate de nucleoproteínas, como también se piensa que ocurre con los virus. Las investigaciones antiguas (Miescher, Kossel, Ackerman) demostraron la existencia de nucleínas y de dos proteínas básicas (histona y protamina), a las que hay que añadir la proteína ácida, descubierta muy posteriormente, y la cromosomina (Stedman y Stedman).

Aunque todavía no exista claridad definitiva sobre estos aspectos, es cada vez más seguro que los ácidos nucleicos de las células tienen una función trascendental; actualmente conocemos dos tipos principales de ácidos nucleicos. Como consecuencia, se sabe (Caspersson, Brachet, Claude, Davidson) que el protoplasma contiene solamente ribonucleico. En cambio, en el núcleo, hay solamente (salvo quizá en el nucleolo) deoxiribonucleico, constituyendo seguramente una parte esencial de los cromosomas.

Lo más interesante es la actividad formadora de proteínas, demostrable en los ácidos nucleicos vivos, como en los genes de la herencia o los virus. El hecho más importante con respecto a estos virus es la capacidad de auto-duplicación y de inducir actividad viva en las células ligada a la formación de proteínas. En el caso de la célula, seguramente tanto en el protoplasma como en el núcleo estas partículas de ácidos nucleicos son el lugar de la síntesis activa de las proteínas.

Lo fundamental a nuestro objeto es que por todo lo antedicho se ve cada vez con más claridad el parecido estrecho entre los virus y los genes de la herencia, y que unos y otros son en esencia ácidos nucleicos, que están dotados de actividad proteoplástica, siendo sin duda los ácidos nucleicos (deoxiribonucleicos), o sea los genes, del

núcleo los sitios de formación de las proteínas específicas que son los fermentos y los anticuerpos.

Ahora bien; merced a todo ello comprendemos cómo los genes transmiten a través de su capacidad de deparar las proteínas específicas, o sea los fermentos. Una mutación es comprendida actualmente o como la secreción de un gen que supone la pérdida de un fermento, y con ello un cambio en la vía metabólica, o bien como la aparición de un gen nuevo. Así la teoría de la evolución podría plantearse actualmente como cambios progresivos de composición en genes en relación con la necesidad o no de poseer enzimas para determinadas síntesis metabólicas.

Estos hallazgos de la genética en los últimos años, que permiten enjuiciar las mutaciones como variaciones en los sistemas enzimáticos producidos por los genes correspondientes, transportan el problema de la herencia de cualidades a la transmisión por los genes de fermentos.

Si, como antes hemos sugerido, hay motivos para pensar que la herencia de una "personalidad funcional" que caracteriza a la familia y a la patología de la familia representa en cierto modo la transmisión de mutaciones, será lógico pensar que en su raíz esas enfermedades sean estados "disenzimáticos", pero que la extensión en la patología del "estado disenzimático" como base de anomalías funcionales y de enfermedades sea muchísimo mayor de lo que hasta ahora se habría podido sospechar.

* * *

Fuera de la neurosis, que podemos situar en un polo, y de la enfermedad orgánica con lesiones anatomopatológicas, que colocaríamos en el opuesto, existen una serie de afecciones, sin duda las más frecuentes, que podríamos llamar funcionales. No deben confundirse éstas con las neurosis, aunque en las últimas décadas se ha soído hablar frente a ellas de distonías vegetativas, considerándoselas de núcleo constitucional y asentando por eso en personas "estigmatizadas". Este ha sido el hilo por el que se ha ido al concepto de V. Bergmann de la "patología funcional". A la larga, las enfermedades funcionales acarrearían la transformación orgánica.

Siempre me ha parecido peligroso separar una patología funcional y preconizar el empleo de términos vagos. No se puede dudar

que existe una fase, que para nuestro entendimiento clínico es puramente funcional, en muchas enfermedades antes de que se establezcan lesiones definitivas. Un ejemplo certero podríamos poner con las litiasis; la litiasis, por ejemplo, en el riñón es una enfermedad bien orgánica que pueda por sus complicaciones exigir hasta quitar el riñón o producir la muerte; pero antes de que los cálculos se formen es indudable que existe una enfermedad o alteración funcional, que es lo que permite que los cálculos se depositen. Pero ese trastorno funcional que es la causa de enfermedades no es una neurosis ni tampoco una arbitraria distonía de la inervación vegetativa; ese trastorno de la función supone o la rotura del ritmo trabajo—reposo en los órganos— o una anomalía bioquímica. La función normal supone ya cambios en la estructura que no salen de los fisiológicos en cuanto son reversibles y cíclicos; si esos mismos aspectos persisten, los caracteres histológicos corresponden a la enfermedad. La función supone un cambio bioquímico que ya tiene representación histológica, aunque atenuada: el estudio de una glándula en plena función recuerda aspectos similares a los que ofrecen algunas de sus enfermedades, y esto es tan cierto en la mucosa gástrica como en el tiroides o en el hígado.

En la patología, antes de una época de lesión manifiesta, existe en la mayor parte de las enfermedades aquellas que no tienen un etiologismo externo, un período disfuncional que solamente mostraría “lesión bioquímica”. El conocimiento de los cambios producidos en los estados carenciales ha demostrado tales cambios, que Peters similarmente califica de “injurio bioquímica”; tal injuria no es sino el trastorno irrogado por la falta de una función fermentativa en la que la vitamina en déficit interviene.

Lo funcional en la génesis de las enfermedades endógenas y en las peculiaridades de reacción (alergia, indefensio) es, en resumen, una manera especial de realizarse el metabolismo de los órganos. Numerosos estudios demuestran en el momento actual cómo en las enfermedades funcionales en el fondo lo que hay es un estado disenzimático heredado y, por tanto, constitucional. La historia ancestral proyéctase sobre el individuo por una especial composición genética, que se traduce en una peculiaridad de su metabolismo y, por tanto, de sus reacciones.

Considero interesante exponer algunos ejemplos deducidos de nuestras investigaciones.

Una de las enfermedades que más me han preocupado es la *distrofia muscular de Erb*, que produce en edades juveniles o en la infancia esa triste anulación de la actividad física que se extiende en ocasiones a varios miembros de la misma familia. Se considera la enfermedad como una degeneración primaria de las fibras musculares, por mecanismo desconocido y, desde luego, de base hereditaria. Sin embargo, nuestros estudios clínicos en casos incipientes y en familiares todavía poco afectados de niños distróficos, nos han revelado la existencia de un estadio previo a la lesión anatómica en el que la función muscular ya está afectada efectivamente en los músculos que después van a enfermar; en este período, la biopsia del músculo no demuestra lesiones que expliquen la incapacidad motora. El trastorno bioquímico precede a la lesión anatómica; para mí es, por consiguiente, indudable que lo heredado es una peculiaridad de la función muscular que se sigue de distrofia, distrofia idéntica, clínica e histológicamente, que podemos determinar en los conejos con la dieta propuesta por Morgulis, dieta carente en la vitamina E.

Por su estrecha similaridad pensamos en el mismo mecanismo para la enfermedad de Erb humana; solamente que en ésta no se trata de la falta de E (no se cura ni mejora con su suministro), sino del déficit en el mismo sistema fermentativo, en el caso humano radicado en otro de sus segmentos. Efectivamente, sin duda la E, como otras vitaminas, interviene en sistemas fermentativos, quizá en la composición del cofermento activo en el proceso en cuestión, y tanto nos da para su resultado final suprimir la E, como en la distrofia del conejo, o que congénitamente, por mutación enzimática en el sentido que antes exponía, falte el gen productor del fermento (proteína-fermento) en cuestión. La distrofia de Erb es por esto para mí el ejemplo más claro de una enfermedad constitucional disfermentativa que por peculiarizar la función irroga a la larga la lesión orgánica definitiva.

Es posible que algunas enfermedades óseas ofrezcan un ejemplo más de este tipo de enfermedades; por ejemplo, es evidente que existen cuadros asimilables a la raquitis tarda, osteomalacia y otras afecciones acalicóticas, cuyo origen aparece oscuro, pues no hay carencia exógena ni enfermedad digestiva que las explique por una mala utilización. La enfermedad de Milkman, más bien considerable como un síndrome (Allbrighth), podría incluirse aquí; pero últimamente Mac-Cance ha probado que en estos casos existe una imposibilidad

congénita para la utilización de la vitamina D; la vitamina D es absorbida, y, sin embargo, no tiene el efecto que en el sujeto normal. Si es así, el caso sería el mismo de los anteriores; la vitamina D aquí no sería activa por la falta de otro segmento (¿proteína específica?) del sistema mismo sobre el que aquélla debía actuar.

Los procesos que en la clínica son más expresivos de un cambio en la reactividad personal, y que más han sido asimilados a "neurosis vegetativas", son, sin disputa, las llamadas *enfermedades alérgicas*. En su esencia, los procesos alérgicos no indica alo-, sino solamente hiperreactividad frente a estímulos que en el sujeto normal no producen nada o solamente fenómenos atenuados. Es natural que en seguida del descubrimiento de la anafilaxia, primer modo experimental de provocar la hiperergia en la experiencia animal, se asimilara este mecanismo para explicar las reacciones y las enfermedades alérgicas como el asma, la urticaria y edema angioneurótico, la jaqueca y sus equivalentes viscerales, etc. Los estados alérgicos han sido el primer grupo de las neurosis vegetativas a cuyo mecanismo se ha dado una explicación; el imbalance autónomo no es caprichoso, sino la consecuencia de la sensibilización previa para un antígeno. Ahora bien; si hay algo evidente en la influencia hereditaria en todas estas enfermedades, ¿cómo explicarla dentro de la tesis anafiláctica? La anafilaxia no se hereda y se puede provocar en cualquier animal. De ahí que se hayan señalado diferencias esenciales entre anafilaxia y alergia, de las cuales la principal es la presentación familiar; la importancia de ese factor herencia en las enfermedades alérgicas, que no se debe a que se herede la sensibilización, ni tampoco el órgano reaginogénico.

En general, para los estados alérgicos nosotros no creemos que los desencadenantes tengan que actuar por un mecanismo antígeno-anticuerpo; éste sería solamente uno de los mecanismos posibles, el más esgrimido por el hecho de haber sido el choque anafiláctico el experimentalmente conocido primero; pero hay algo más. En los animales podemos desencadenar iguales fenómenos que por sensibilización por la intoxicación con veneno de cobra o por la tripsina (Rocha-Lima). En los estados alérgicos, las sensibilizaciones tienen un valor adjetivo, son una manera de actualizar el choque y no la única. El hecho demostrado por nosotros (J. D., Arjona, Alés), y después por Kruff, de que el choque anafiláctico mismo puede inhibirse si se calienta al animal o se le produce fiebre artificial, su-

giere que en dicha liberación interviene un sistema fermentativo que se inhibe por encima de los 38°, cosa que nada sorprendente representa, pues también la colinesterasa se inhibe a esa temperatura.

He aquí por qué para nosotros la base hereditaria de las enfermedades alérgicas es un estado disenzimático faltando fermentos que intervienen en la producción y persistencia de las sustancias de actividad. Heredada la anomalía enzimática, los desencadenantes pueden ser sensibilizaciones específicas que irroguen choques celulares o estímulos diferentes físicos, psíquicos, etc., que pongan en marcha los mismos sistemas.

La regulación de las funciones en el organismo vivo está asegurada por varios sistemas, y es por ello de esperar que una "mutación enzimática" no baste para producir de primera intención el trastorno funcional correspondiente sino en ciertos casos. El sistema hormonal tiene una función específica de regulación de los sistemas enzimáticos; esto parece cada vez más seguro, y la aproximación de hormonas y fermentos se va haciendo por ello más necesaria. Ninguna hormona tiene por sí una acción sobre las reacciones químicas de los sectores del metabolismo sobre los que interviene, pero en cambio lo tiene *in vivo* o en sistemas *in vitro*, donde además del substrato en reacción coexistan los enzimas que catalizan. Pero es natural que a la larga estos órganos se lesionen en virtud del esfuerzo regulatorio ofrecido. En este sentido creo yo fecundos los principios de la tesis de Selye acerca de la reacción de alarma y el síndrome.

Me parece que el ejemplo más típico de todo lo que he dicho arriba es la *diabetes*. Contra toda prueba se viene sosteniendo el origen pancreático de la diabetes, por el sencillo hecho de que la extirpación total del páncreas produce una diabetes en los perros. Mientras existan casos de diabetes, en cuya autopsia con estudio histológico del tejido insular no se demuestre ninguna lesión, y en cambio casos con lesiones intensas que no sean diabéticos, es evidente que esa tesis por lo menos no puede generalizarse; ¿se puede ser más diabético que lo que se es no teniendo páncreas! (J. D., Grande y Oya), y en la clínica humana se cuenta ya con casos (Whipple, Bruschwig) extirpados totalmente del páncreas y que apenas si necesitaban insulina para no tener glucosuria.

Seguramente la diabetes constitucional, familiar, asienta en un déficit constitucional, en uno de estos sistemas enzimáticos, quizá en el de la hexoquinasa; frente a este defecto sería indispensable un es-

fuerzo pancreático hiperfuncional para inhibir la frenación hipofisaria normal sobre el sistema, ya de suyo débil. He aquí cómo el defecto transmitido, un defecto enzimático, irroga una función anormal temporalmente, compensable, hasta que se determine el desfallecimiento del sistema compensador. Así se explica perfectamente cómo muchas de estas enfermedades, larvadas en su fase funcional, se hacen patentes sólo en determinado momento de la vida.

Muchos más ejemplos demostrativos podría esgrimir aún: ¿qué decir de la *anemia perniciosa*, en la que falta un fermento endógeno, de sus relaciones con otra vitamina, el ácido fólico, y del hecho curioso que el tratamiento solamente por la vitamina a. fólico determine, al tiempo que la regresión del síndrome hemático, la precipitación del cuadro neurológico, que no se evita sino dando el extracto del hígado normal, potente?

* * *

Nosotros creemos que una buena parte de la patología, eso que podemos llamar "patología funcional", desde luego, es en realidad patología de los sistemas fermentativos. Creemos que esa patología es en esencia patología de base constitucional y, por tanto, de repetición familiar; la "personalidad fisio-reactiva", como la "personalidad psíquica", es en su mayor parte, desde luego en lo más radical, genotípica, o sea recibida por herencia y transmisible por herencia también. Lo que se hereda es el estado disenzimático que motiva la alterada función, que a su vez cristalizará en la lesión orgánica en su momento.

Se hereda el estado disenzimático, que no es sino una mutación, que como las mutaciones en general son tenidas en la moderna genética indican cambios en la estructura enzimática del ser. Los genes, esas partículas dotadas de la capacidad de duplicación como los más primitivos y elementales seres, los virus, actúan en combinación compleja manteniendo las complicadas reacciones metabólicas que condicionan la vida y sus modos. Verosímilmente, cada gen produce la albúmina específica de un fermento.