

teica se produce una anemia a partir de los quince o veinte días, que igualmente se presenta en los animales operados que en los no. Esta anemia es, seguramente, equiparable a la que se advierte en la clínica en los enfermos con desnutrición y actualmente nos ocupamos de estudiar su mecanismo.

RESUMEN

Utilizando la disposición del estómago de la rata, que se describe, puede hacerse fácilmente la extirpación total del estómago, lo cual permitiría formarse idea de la intervención del estómago en el metabolismo. Las dietas aprotéicas son del mismo efecto en los animales normales que en los gastrectomizados, si bien en éstos la pérdida de peso es mayor. La gastrectomía no origina ninguna alteración del cuadro hematológico, ni dificulta la regeneración de la anemia posthemorrágica. Las dietas aprotéicas producen una anemia que es de igual densidad en los normales que en los animales gastrectomizados.

BIBLIOGRAFÍA

- 1 JIMÉNEZ DÍAZ y ROMEO. — Rev. Clin. Esp., 7, 116, 1942.
- 2 CLAUS, GROBBEN y KÜHN. — Lehrbuch der Zoologie. Ed. Springer, Berlin, 1932.
- 3 CASTRO, JIMÉNEZ DÍAZ, S. RODRÍGUEZ, VILLASANTE y VIVANCO. — Rev. Clin. Esp., 6, 371, 1942.

ZUSAMMENFASSUNG

Wenn man bei der Ratte die besondere, von uns beschriebene Disposition des Magens ausnützt, so kann man leicht eine totale Magenextirpation vornehmen, die uns wiederum ein Bild über den Einfluss des Magens auf den Stoffwechsel verschafft. Die proteinlosen Diäten haben bei normalen Tieren dieselben Wirkungen wie bei den gastrectomierten, wenn auch bei letzteren der Gewichtsverlust größer ist. Die Gastrectomie erzeugt keine Veränderung des Blutbildes noch erschwert sie die Regeneration der post-hämorrhagischen Anämie. Die proteinfreien Diäten führen zu einer Anämie, die bei den normalen Tieren ebenso intensiv ist wie bei den gastrectomierten Tieren.

RÉSUMÉ

Lorsqu'on utilise la disposition de l'estomac du rat (qui est décrite), on peut faire aisément l'extirpation totale de l'estomac, ce qui permettrait de se faire une idée de l'intervention de l'estomac dans le métabolisme. Les diètes aprotéiniques produisent le même effet chez les animaux normaux que chez les gastrectomisés, si bien chez ces derniers la perte de poids est supérieure. La gastrectomie n'amène aucune altération du cadre hématologique ainsi qu'elle ne gêne pas la régénération de l'anémie post hémorragique. Les diètes aprotéiniques produisent une anémie d'intensité identique chez les normaux que chez les animaux gastrectomisés.

LA COLINESTERASA EN LOS MÚSCULOS DISTRÓFICOS

J. G. VILLASANTE, F. VIVANCO
y C. JIMÉNEZ DÍAZ

(Instituto de Investigaciones Médicas
Director: PROF. DR. C. JIMÉNEZ DÍAZ)

En trabajos anteriores de este Instituto hemos podido demostrar que en la midostrofia que se origina en los conejos puestos a la dieta 13 de GOETTSCH y PAPPENHEIMER, por la carencia en tocoferol, se producen unas alteraciones histopatológicas¹, que no habían sido advertidas por los autores que han estudiado anteriormente el proceso. Estas alteraciones se localizan en las sinapsas y no solamente en las neuromusculares, sino también en el neuroeje en las conexiones neuroneurales, y suponen de primera intención, cuando todavía se hallan en una fase reversible, como una "desdiferenciación" a un tipo más simple embrionario; son durante un período relativamente largo, reversibles, y la inyección de tocoferol permite hacerlas desaparecer, produciéndose de nuevo un enriquecimiento en arborizaciones y botones terminales cuando la distrofia se ha curado.

Tales alteraciones hacen del proceso de midostrofia nutritiva una afección universal y electiva de las sinapsas, y confirman que la degeneración muscular no es lo primitivo, sino que primariamente la falta de la vitamina E deja incompleto algún sistema enzimático necesario para el mantenimiento anatómico y funcional de la sinapsa. En relación con este hallazgo nos ha parecido interesante estudiar el contenido en colinesterasa de los músculos de los animales en distintos períodos de la distrofia por comparación a animales normales de la misma edad.

TÉCNICA

Se ha seguido la técnica de AMMON en el aparato de Warburg, con vasos de apéndice lateral, a 37,5° C. el baño y con unas 80 oscilaciones por minuto. Las biopsias han sido hechas sin anestesia inmediatamente antes de comenzar la experiencia. Las pesadas se han hecho inmediatamente después de tomado el músculo, incluso antes de cerrar la herida, para evitar las pérdidas de agua.

Los extractos de músculo se prepararon triturando hasta conseguir un puré, en mortero con arena lavada, centrifugando, y recogiendo el líquido sobrenadante. Las diluciones se han hecho con Ringer, atendiendo a no obtener oscilaciones pequeñas ni excesivamente amplias; lo más habitual ha sido poner 0,5 c. c. de Ringer para 50 mg. de tejido fresco, y cuando la cantidad de fermento era mayor, hasta 12,5 mg. de tejido para 0,5 c. c. Para las determinaciones de colinesterasa se ha usado como substrato el cloruro de acetilcolina Roche al 0,125 por 100 (2 c. c. en el recipiente principal del vaso). Para otras esterasas, tributirina al 0,2 por 100 en Ringer-bicarbonato, pipeteando con gran rapidez después de conseguida, por agitación violenta, una fina emulsión. Como fermento, 0,5 c. c. del líquido extracto muscular decantado; atmósfera de CO₂ al 5 por 100 en N₂ durante dos minutos.

Los vasos se mantenían en el baño hasta equilibrio de temperatura; conseguido éste, se vertía el líquido que estaba en la rama lateral sobre el substrato; los valores se expresan en el producto de multiplicar las oscilaciones manometrísticas por las constantes de los vasos respectivos, referentes a 60' y 100 miligramos de tejido puro (Qce = colinesterasa; Qae = aliesterasa). En las experiencias de inactivación del fermento por la eserina el tiempo de incubación fué de 20-30'.

Los conejos procedentes de la colonia uniforme de nuestro Instituto eran tratados y observados con arreglo a la misma técnica que hemos referido en anteriores trabajos^{1 y 2}.

1. CONTENIDO EN COLINESTERASA DE CONEJOS NORMALES

Una serie ya muy numerosa de investigaciones nos ha demostrado que el contenido en colinesterasa de los músculos del conejo normal depende de varias circunstancias que lo hacen variar dentro de ciertos límites relativamente amplios; de aquí que hayamos juzgado necesario estudiar primeramente estas condiciones.

Por lo pronto, estudiando conejos de distinta edad hemos visto que el contenido experimenta variaciones muy notables con el crecimiento; el conejillo recién nacido tiene efectivamente una cantidad muy superior a los individuos adultos. En éstos, cuando anteriormente no han sido sometidos a ninguna biopsia, que como luego veremos también influye los valores, el promedio hallado en numerosas determinaciones ha sido de 26-39. En cambio, las cifras en los recién nacidos son hasta de 459. En virtud de lo anterior hemos seguido una serie de animales tomándoles biopsia intermitentemente desde el nacimiento y entre los 37, 60-64, 78 y 85-86 días de desarrollo. En el siguiente cuadro se ven los resultados obtenidos. Con las cifras medias se ha construido la figura 1, en la cual se ve de manera muy clara como la colinesterasa va disminuyendo con el desarrollo de la función muscular hasta quedar estabilizada a una cierta altura.

Cuadro I. — VARIACIONES DE LA COLINESTERASA MUSCULAR CON LA EDAD

	37 días	63 días	78 días	85 días
N.º 57	209	136	25	108
N.º 58	37 días 266	64 días 78	78 días 64	85 días 98
N.º 59		60 días 45	78 días 85	85 días 32
N.º 60		60 días 86	78 días 123	86 días 220
N.º 61		60 días 105	78 días 83	86 días 190
N.º 62		60 días 68	78 días 136	86 días 123

CIFRAS MEDIAS DEL CUADRO ANTERIOR Y VALORES OBTENIDOS EN DOS CONEJOS ADULTOS Y EN OTROS DOS A LOS DOS DÍAS DEL NACIMIENTO

2 días	37 días	60-64 d.	78 días	85-86 d.	adultos *
304				39	
352				26,5	
434					
459					
C. m. 387	272	79	86	128	32,5

(*) No biopsiados anteriormente.

De todos modos, se observa una diferencia muy marcada entre los valores que aparecen en los animales adultos que nunca han sido biopsiados, con

músculos intactos, y las hechas sobre músculos anteriormente traumatizados, cosa que tiene una explicación en los fenómenos de regeneración y cicatrización. Esto es necesario tenerlo en cuenta, al apreciar los valores obtenidos en los distróficos.

Otro factor que es indispensable tener presente es que el contenido en colinesterasa no es igual en toda la masa del mismo músculo, sino que varía, cosa que ya había sido vista por NACHMANSOHN^{3, 4}, que encuentra más en las zonas de mayor abundancia de placas neuromusculares (una de las razones en que se apoya el supuesto de que es en ellas donde el fermento se forma). Ponemos ahora el cuadro II, en el cual se ve el resultado de experiencias de determinación en diferentes regiones; las oscilaciones son como se ve bastante considerables.

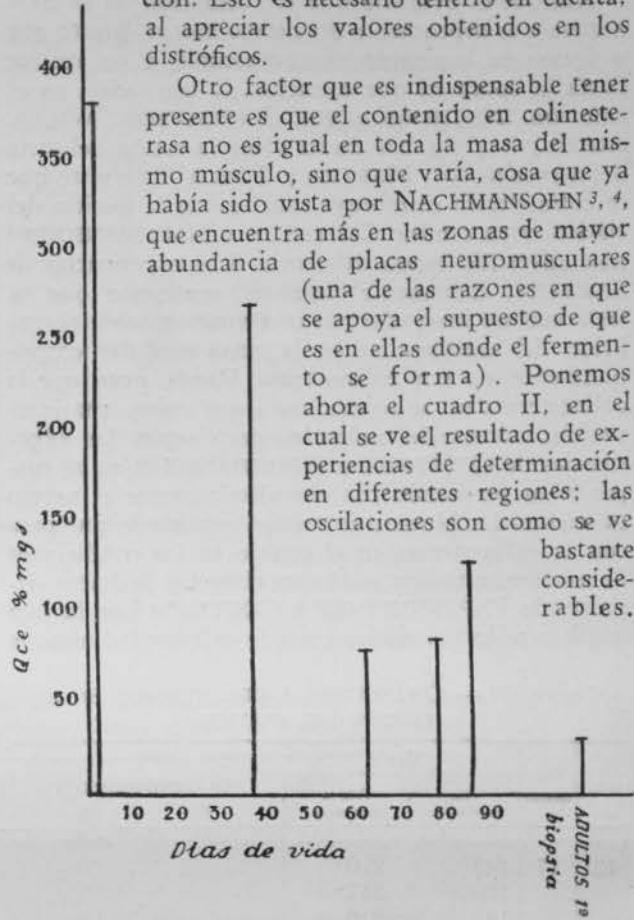


Fig. 1

Como conclusión de los anteriores resultados obtenemos para nuestro objeto que es indispensable trabajar siempre con conejos de comparación para hacerles la biopsia en el mismo sitio, y siempre en animales de la misma edad.

Cuadro II. — VARIACIONES DE LA COLINESTERASA MUSCULAR DE LA PATA POSTERIOR DE CONEJOS NORMALES Y DISTRÓFICOS SEGÚN LA REGIÓN EN QUE SE PRACTICA LA BIOPSIA

Regiones altas, muslo	Qce		
	Reg. bajas, muslo	Reg. bajas, muslo	
		Capas superficiales	Capas profundas
Conejo normal adulto		26	44
» » de 37 días	107	50	
» distr. n.º 35		437	163
» » 46		123	228
» » 47	110	193	
» » 53	185 y 203	358	
» » 64		300	647
» » 65 (P. izq.)		320	480
» » 65 (P. der.)		340	455
» » 66 (P. sin ciát.)		244	246
» » 66 (P. con ciát.)	185	270	266

2. VARIACIONES CON LA SECCIÓN DEL NERVIOS MOTOR

Aunque es evidente que la formación de la colinesterasa es dependiente del nervio motor, puesto que se forma en la sinapsa neuromuscular, y no aparece hasta la época en que comienza la inervación en el embrión (NACHMANSOHN, JONUGSTROM, WILLS, etcétera) hay algunas dudas sobre la acción del corte del nervio motor; MARTINI y TORDA⁵ han visto que la colinesterasa disminuye mucho con la sección del ciático, y en cambio COUTEAUX y NACHMANSOHN⁶ han advertido escasa diferencia. Las experiencias de SAWYER⁷, sumamente elegantes, confirman que en las zonas no inervadas por intervención sobre el embrión del amblystoma en la zona medular correspondiente, no hay colinesterasa. Parece, pues, que la colinesterasa no se forma hasta que existe una inervación motora del músculo, pero según las experiencias de COUTEAUX y NACHMANSOHN no se suspende su formación cuando ulteriormente el nervio es seccionado. Nuestro interés en conocer lo que pasa con la colinesterasa en el conejo en las condiciones de nuestros estudios estaba en el hecho de haber demostrado PAPPENHEIMER y GOETTSCH⁸ en la rata que la sección del ciático evita la enfermedad aunque

Cuadro III. — COLINESTERASA DEL MÚSCULO EN LA SECCIÓN DEL CIÁTICO

N.º	Días sección	Qce		OBSERVACIONES
		Pata seccionada	Pata no seccionada	
43	17	145 153 147	210 217 212	
43	31	213	250	
43	85	452 33	180 21	
43	90	281	305	
43	91	264 273	320 300	
50	9	160	427	Reg. musz. idénticas
50	24	316	530	
65		100	200 y 237	Antes de la sección
65	0	438	384	Sección ciático
65	23	320 480 450	340 416 375 330	Distintas regiones
65	30	480 515	708 754 800	Idénticas regiones en días distintos.
65	38	212	784	
66		191	224	Antes de la sección
66			235	
	0	179	224	Sección
66	21	244 290	185 240	Distintas regiones
66	35	356	408	Idénticas regiones
67		190	185	Antes de la sección
67	0	550	237	Sección
67	25	638	708	
68		155 149	198 209	Antes de la sección
68	0	361	219	Sección
68	20	532	564	
68	34	984	1.264	Idénticas regiones

el animal esté sometido a la dieta. Interesa saber por esto si la colinesterasa se comporta de otro modo en la pata enervada, y esto tanto en el conejo con la dieta 13 como con dieta mixta.

A este fin se instituyeron experiencias en ambos tipos de animales, haciendo la extirpación de un trozo bastante largo del ciático. Los resultados han sido poco elocuentes, y la razón está en la extraordinaria capacidad de regeneración del ciático en el conejo, pues si los primeros días quedaba con la pata inerte, paralizada, a los pocos días empezaba a hacer algunos movimientos y pronto recuperaba los normales, viéndose después en la autopsia la regeneración del nervio cortado. En los cuadros III y IV se ponen los valores correspondientes a músculos de conejos en distrofia o normales haciendo comparativamente el estudio en ambas patas, tanto en aquellos en los que no se había hecho ninguna intervención como en los que se les había seccionado el ciático.

Como se ve, ya en animales no seccionados, hay unas oscilaciones que no son superadas por el animal seccionado, pero como en éstos rápidamente se regeneró el nervio, no creemos que lo que hemos visto corresponda con seguridad a músculo enervado: de aquí que consideremos que esta parte de nuestro trabajo, aunque fué bastante ardua y duradera, no nos permite llegar a ninguna conclusión; quizás por eso se explique la discordancia de hallazgos de unos a otros autores. Actualmente seguimos de nuevo este aspecto del problema sirviéndonos de otro artificio. Sin embargo, si hemos reproducido estos resultados es porque se vea como hay motivos para que los resultados sean discutibles e inseguros, y como una prueba más de la necesidad de hacer siempre las biopsias comparativamente en los mismos sitios, y no utilizar variaciones sino cuando sean suficientemente expresivas y se reiteren siempre en el mismo sentido.

3. EXISTENCIA DE ALGUNA OTRA ESTERASA EN EL TEJIDO MUSCULAR QUE NO SEA LA COLINESTERASA

MATTACK y TUCKER⁹ han descrito la existencia en el tejido muscular de otra esterasa, activa sobre diversos substratos, que no es naturalmente la colin-

Cuadro IV. — EXPERIENCIAS CONTROL DE LAS DE SECCIÓN CIÁTICO (*)

N.º	Qce		N.º	Qce	
	Pata izquierda	Pata derecha		Pata izquierda	Pata derecha
72	228	216	67	550	237
53	100	200	65	438	384
70	776	736	68	209 y 198	149 y 155
71	760 y 868	532 y 532	67	178	190 y 185
63	396	356	66	246 y 224	191
58	54	103	65	100	237 y 200
57	64	208	42	274 y 286	228 y 242
53	109	121	35	510	309 y 343
68	361	219	42	16	52 y 54
66	224	179	52	298 y 300	202 y 220

(*) En conejos normales y distroficos (éstos: antes de enfermar, o curados o en plena distrofia) no seccionados de ciático.

esterasa, siendo aún activa a cero grados; nosotros hemos querido ver la actividad de la colinesterasa sobre substrato de tributirina por el músculo normal y distrófico. En el cuadro V se ven los resultados ob-

tal, y también estudiar las variaciones por la administración del tocoferol al obtenerse la curación del proceso. Lo primero se ve en el cuadro VII, y en las figuras 3 y 4 (conejos normal y distrófico, respec-

Cuadro V. — EXPERIENCIAS DE IDENTIFICACIÓN DE LA ESTERASA

	Qce		Qae		OBSERVACIONES
	con incubación previa con eserina al 1/100.000	sin incubación previa con eserina al 1/100.000	con incubación previa con eserina al 1/100.000	sin incubación previa con eserina al 1/100.000	
Conejo normal núm. 56 . . .	0	48			
» » 56 . . .	0	68			
» distrófico » 53 . . .	69		407		Al comienzo de la enfermedad
» » 53 . . .	86		337	» » » » »	
» » 53 . . .	0	37	307	326	
» » 53 . . .	37	508	550	800	En plena enfermedad
» » 45 . . .	26	530	174	324	» » »
» » 45 . . .	56	740	152	360	
» » 64 . . .	173		208		Comienzo de la enfermedad
» » 43 . . .	33	452			Pata izquierda sin ciático
» » 43 . . .	21	180			» derecha con »

tenidos. La eserinización inutiliza a toda o una gran parte de la actividad esterásica sobre acetilcolina; se trata, pues, de colinesterasa, y se confirma la existen-

tivamente), que ponemos como ejemplos visibles del fenómeno.

Como se ve la colinesterasa muscular se eleva de

Cuadro VI. — CIFRAS MEDIAS DE LOS VALORES DE COLINESTERASA MUSCULAR DE CONEJOS DE IGUAL EDAD SOMETIDOS A DIETAS MIXTA Y DISTRÓFICA NÚM. 13, RESPECTIVAMENTE

Días de vida . . .	37-43	47-50	63-71	73-80	85-93	Adultos
Dieta normal . . .	237	186	86	96	128	32(*)
Dieta distrófica n.º 13 . . .	181	179	284	421	675	643

(*) No biopsiados con anterioridad.

cia de valores muy altos, enormemente más que en el conejo normal. Al lado de ésta, sin embargo, hay una esterasa muy activa sobre la tributirina, y que naturalmente se influye muy poco por la adición de eserina. En el músculo hay pues otras esterasas, aunque el aumento que se halla en los músculos de distrofia experimental sea también de colinesterasa.

4. RESULTADOS DE LA DETERMINACIÓN EN LOS CONEJOS DISTRÓFICOS

Sabiendo todo lo anterior, se comprende que nuestras determinaciones se hayan hecho paralelamente sobre conejos normales de igual edad, al tiempo que sobre los colocados en la dieta 13; siempre se tuvo cuidado de huir de la zona traumatizada por biopsia anterior, y siempre se hizo en una zona exactamente simétrica en el control y en el sujeto de experiencia. En el cuadro VI y en la fig. 2, vemos los valores alcanzados en animales en plena enfermedad comparándolo con lo que da el animal normal de igual edad.

Pero más interés había de tener sin duda una vez que encontramos este sorprendente hecho del gran aumento de la colinesterasa en la miodistrofia experimental, seguir la marcha del fenómeno desde el principio hasta el final de la enfermedad experimen-

Cuadro VII. — Qce POR 100 MG. DE MÚSCULO DE PATAS POSTERIORES DE CONEJOS DE LA MISMA EDAD, SOMETIDOS A DIETAS NORMAL Y DISTRÓFICA, RESPECTIVAMENTE

Días de vida . . .	37-43	47-50	63-71	73-80	85-93
<i>Dieta mixta:</i>					
Número 57. . .	209	—	136	52	108
» 58. . .	266	—	78	84	98
» 59. . .	—	147	45	—	32
» 60. . .	—	171	86	123	220
» 61. . .	—	252	105	83	190
» 62. . .	—	174	68	136	123
<i>Dieta n.º 13:</i>					
Número 34. . .	—	79	340	—	—
» 36. . .	—	—	—	220	550
» 41. . .	—	—	—	445	—
» 46. . .	—	55	175	375	—
» 47. . .	—	71	321	—	—
» 63. . .	216	—	86	376	468
» 64. . .	190	—	473	460	640
» 70. . .	—	86	178	394	756
» 71. . .	—	112	270	512	673
» 50. . .	—	91	427	—	530
» 65. . .	179	411	—	375	784
» 66. . .	142	201	—	240	408
» 67. . .	184	393	—	708	—
» 68. . .	177	290	—	532	1264

un modo notabilísimo que está muy por encima de los límites de posible error y que además aparece en todos los casos sin ninguna excepción. En cuanto al

segundo extremo igualmente interesante se recogen datos en el cuadro VIII y en la

nia. Pasados unos días comienzan los síntomas de desnutrición y creatinuria hasta producirse todo el cuadro de la miostrofia.

En este sentido, nos parece muy interesante lo que se registra en conejos que han sido curados y dejados recidivar varias veces. En primer término, si la dosis de tocoferol administrada es muy grande, se tarda mucho en recaer, sin duda debido a que el organismo hace un depósito de vitamina E que sigue utilizando hasta que se gasta; en segundo lugar, cuando se ha repetido el proceso varias veces, se va haciendo adulto el animal y ya no muestra el cuadro de la distrofia por disminución de peso ni esa parálisis muscular tan acentuada; en cambio, presenta creatinuria y, sobre todo, una fatigabilidad excesiva. Parece que el animal es normal, pero si se le somete a un esfuerzo, lo realiza bien al principio para dejar de hacerlo en seguida y sucede un estado de flacidez y atonía; se comporta, pues, como un animal miásténico. Estos conejos adultos que tienen la enfermedad bajo esa forma, de pronto un día se les

ve peor, con gran taquicardia, y mueren rápidamente. Parece como si la enfermedad fuera en ellos manifiesta por un cuadro más funcional, con menor

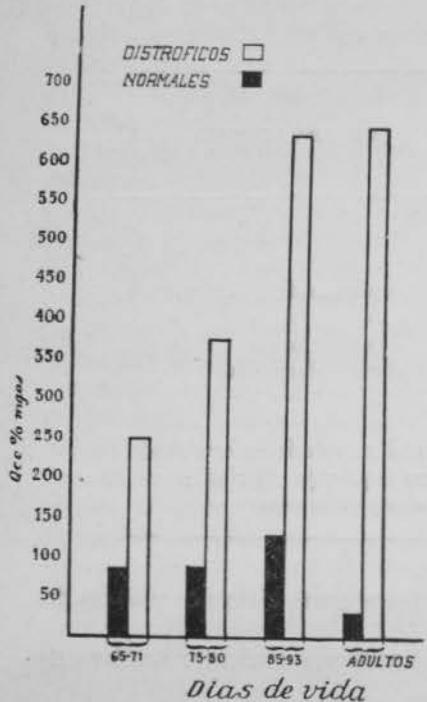


Fig. 2

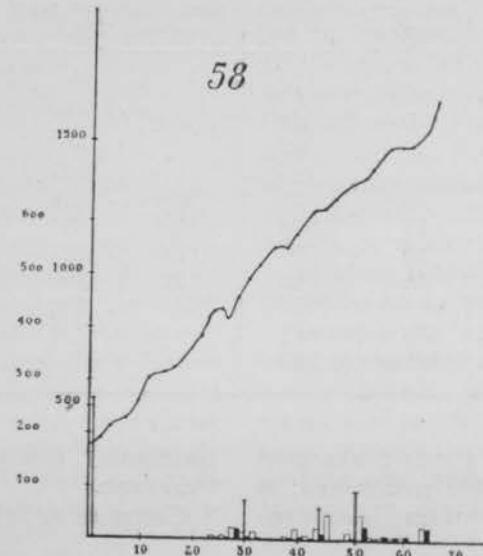


Fig. 3. — Conejo normal

figura 5, que prueban cómo la curación del proceso por el tocoferol se acompaña de un descenso de la colinesterasa que vuelve a subir con la recidiva.

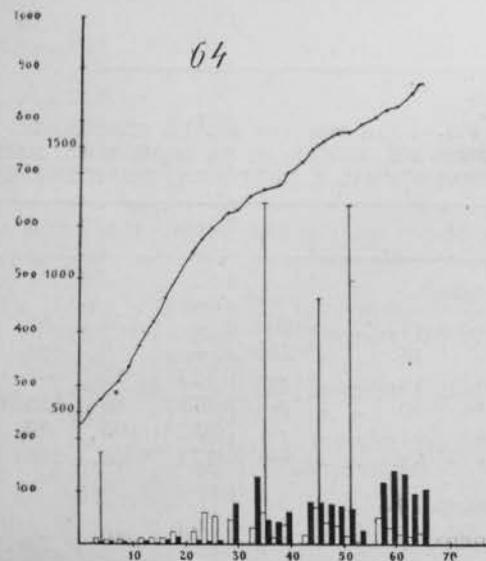


Fig. 4. — Conejo distrófico

En resumen: la miostrofia experimental nutritiva se acompaña de un aumento de la colinesterasa de los músculos muy notable que precede a la aparición de la creatinuria, de la detención del crecimiento, y de los síntomas de atrofia muscular, y probablemente se corresponde con la mayor fatigabilidad de los músculos, para ejercicios que son perfectamente tolerados por los conejos testigo. Es evidente que este aumento local de colinesterasa debe hacer un efecto equivalente al que caracteriza a la miast-

ve peor, con gran taquicardia, y mueren rápidamente. Parece como si la enfermedad fuera en ellos manifiesta por un cuadro más funcional, con menor

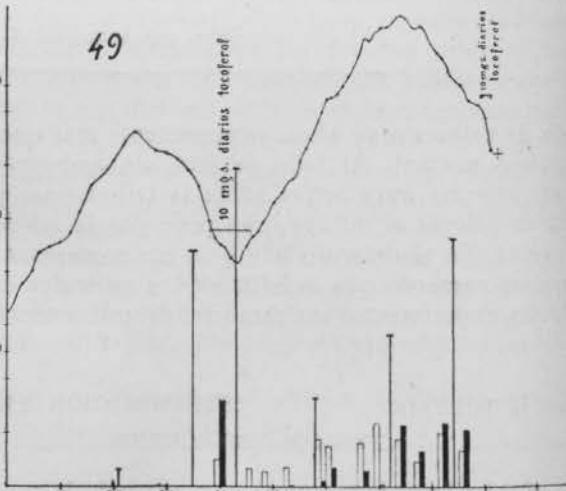


Fig. 5. — Conejo distrófico, curado con tocoferol y vuelto a recaer. (En las 3 figuras las líneas verticales son los valores de colinesterasa; las barras blancas y negras los de creatinina y creatina, respectivamente.)

desintegración muscular, pero, sin embargo, también de evolución fatal.

DISCUSIÓN

El significado de la colinesterasa en las sinapsas parece bien establecido; su relación con la transmisión del impulso nervioso parece indudable, habiéndose demostrado su presencia (NACHMANSON³) en el sistema nervioso central y en las sinapsas neuro-

Cuadro VIII. — VARIACIONES EXPERIMENTADAS POR LA COLINESTERASA DE MÚSCULOS DE PATAS POSTERIORES DE CONEJOS DISTRÓFICOS POR EL TRATAMIENTO CON TOCOFEROL (10 MG. Ó 2 C. C. EVEROL DIARIOS)

Conejo número	Días du- ración del tratam.	Antes del tratam.	Valores de Qee por 100 miligramos de tejido fresco									
			Días de tratamiento. A los:					Días de suprimido el tratamiento. A los:				
			8-17	20-23	31-35	40	59-63	3-14	25-28	37-43	50-52	60-63
49	10	440	595	—	—	—	—	163	284	464	—	—
43	18	236	120	131	63	—	—	47	—	210	250	336
53	46	358	—	116	51	—	—	51	—	—	508	—
45	63	114	211	186	160	160	43	—	98	100	—	530
42	66	238	93	—	—	—	37	16	92	216	—	—
												435

musculares. La formación de la acetilcolina se hace por un sistema fermentativo, siendo averiguada la necesidad de pirúvico (del cual probablemente se forma el acético), colina y B_1 , y el sistema fermentativo de la succinodehidrogenasa. El propio NACHMANSOHN¹⁰ ha tratado de localizar la situación de estos sistemas, aceptando que la colinesterasa está en el plasma del cuerpo de la neurona, y la succinodehidrogenasa en el axoplasma. La colinesterasa, como todas las esterasas, debe tener una doble función de síntesis de la acetilcolina y de escisión, pero el detalle de su actividad es poco conocido, y lo que se sabe con mayor seguridad es que desdobra la acetilcolina formada por el impulso nervioso (BROWN DALE y FELDBERG¹¹, DALE¹²); la acción farmacológica de la eserina se debe a la inhibición de la colinesterasa. La aparición de la colinesterasa precisamente en las zonas donde existen más placas neuromusculares hace presumir su formación en la misma sinapsa, y la aparición del fermento con los primeros movimientos (YOUNGSTROM, WILLS, SAWYER, NACHMANSOHN, etc.) que esta formación se hace en virtud del impulso motor.

En la miodistrofia, según acabamos de demostrar, se produce un aumento del contenido de los músculos en colinesterasa, coincidiendo con el comienzo de los síntomas, y precediendo a las manifestaciones de crisis metabólica (detención del crecimiento, creatinuria, parálisis). Este acúmulo de colinesterasa se corresponde con la alteración histológica de la sinapsa, que en un trabajo anterior nos llevó a considerar la miodistrofia nutritiva como una afección universal de la sinapsa. Su hallazgo nos permite coordinar una alteración bioquímica fundamental con una alteración histológica, cuyo valor se refuerza mutuamente. Lo que es difícil es saber la exacta significación que este aumento de la colinesterasa tiene. Podría tratarse de un hecho primario: como consecuencia de la falta de vitamina E acaecería alguna alteración en la cadena enzimática, que hoy desconocemos, y la consecuencia sería un aumento de la actividad esterásica, en presencia de cuyo exceso la función del músculo no puede hacerse bien, porque la acetilcolina formada es inmediatamente destruida. La alteración anatómica, que es primeramente de "desdiferenciación" de la fibra muscular y de la terminación nerviosa, es consecuencia de la nueva forma de trabajo en que se desenvuelve el músculo, y acarrea la atrofia irreversible, a la larga, de ambos elementos. También podría ser lo primero la alte-

ración en la función de la sinapsa, que efectuando entonces de manera anormal la transmisión, produjera como reacción (protectora?) el aumento de colinesterasa. Estamos sobre un terreno muy inseguro para que podamos adoptar un partido; lo único que es seguro es que las alteraciones histológicas que hemos descrito se corresponden con un aumento en el músculo de la actividad colinesterásica. El hecho hallado en el conejo adulto, que ya no exhibe miodistrofia y en cambio, teniendo ese acúmulo local de colinesterasa, muestra una gran fatigabilidad para el esfuerzo, nos parece de especial interés y denota que la reacción clínica por nosotros resaltada de la miotonía y la miodistrofia tiene su ejemplo también en la distrofia experimental. Actualmente se tiende a no considerar cosas distintas la amiotrofia y la miotonía (VON TURNER¹³, HILDEN¹⁴, MCLEOD y McDONALD¹⁵); en toda amiotrofia hay un componente atónico que muchas veces precede en bastante a la atrofia, y en los miopáticos se advierte, según hemos resaltado¹⁶ con frecuencia un grado de miotonía que no corresponde con el grado de atrofia. Todo esto prueba que antes que el músculo sufra en su trofismo está afecta su función, y es un rasgo más del paralelismo genético de la miopatía humana y de la miodistrofia experimental, siquiera el eslabón enzimático constitucionalmente deficiente en aquélla, no sea el mismo que en ésta.

RESUMEN

Los conejos con miodistrofia experimental nutritiva presentan un aumento enorme en el músculo de actividad colinesterásica: este aumento se presenta antes que la creatinuria y la detención del crecimiento, y se acentúa a medida que el animal se agrava. La curación con el tocoferol origina un descenso de los valores de colinesterasa, de nuevo, a niveles normales. Se discute la significación posible del hallazgo.

BIBLIOGRAFÍA

- 1 DE CASTRO, JIMÉNEZ DÍAZ y VIVANCO. — Rev. Clin. Esp., 6, 311, 1942; y Amat. Lusit., 1, 667, 1942.
- 2 VIVANCO. — Rev. Clin. Esp., 3, 438, 1941.
- 3 NACHMANSOHN. — Bull. Soc. Biol. Chem., 21, 761, 1939.
- 4 MURRAY y NACHMANSOHN. — Journ. of Phys., 92, 37, 1938.
- 5 MARTINI y TORDA. — Klin. Wschr., 16, 824, 1937; y 17, 97, 1938.
- 6 COUTEAUX y NACHMANSOHN. — Proc. Soc. Esp. Biol. a. Med., 43, 177, 1940.
- 7 SAWYER. — Proc. Soc. Exp. Biol. a. Med., 49, 87, 1942.
- 8 PAPPENHEIMER y GOETSCH. — Proc. Soc. Exp. Biol. a. Med., 43, 318, 1940.
- 9 MATTACK y TUCKER. — Journ. Biol. Chem., 182, 663, 1940.
- 10 NACHMANSOHN y STEINBACH. — Science, 95, 76, 1942.

- 11 BROWN DALE y FELDBERG. — Journ. Phys., 87, 394, 1936.
 12 DALE. — Dixon memorial Lecture, London, 1937, ed. J. Bale.
 13 TURNER. — Brain, 63, 163, 1940.
 14 MCLEOD y McDONALD. — Arch. Dis. Child., 17, 30, 1942.
 15 HILDEN. — Nord. Med., 9, 412, 1941.
 16 JIMÉNEZ DÍAZ y MARINA. — Rev. Clin. Esp., 2, 18, 1941.

ZUSAMMENFASSUNG

Die Kaninchen mit experimenteller Ernährungsmyodystrophie zeigen eine beträchtliche Erhöhung der Cholinesterase-Tätigkeit im Muskel, die sich noch vor Auftreten der Kreatinurie und der Wachstumshemmung bemerkbar macht und mit der Schwere des Krankheitsbildes zunimmt. Die Heilung durch Tocoferol hat eine Senkung der Cholinesterasewerte auf normale Ziffern zur Folge.

RÉSUMÉ

Les lapins avec myodystrophie expérimentale nutritive, présentent un accroissement énorme d'activité colinesthérasique dans le muscle; cet accroissement se présente avant de la créatinurie et l'arrêt de la croissance, et il s'accentue à mesure que l'animal s'aggrave. La guérison avec tocopherol origine une descente des valeurs de colinestérase, de nouveau à des niveaux normaux.

TRATAMENTO DA ESCLEROSE LATERAL AMIOTROFICA PELA VITAMINA E

DIOGO FURTADO e ORLANDO DE CARVALHO

Trabalho do Serviço 1 do Hospital dos Capuchos
(PROF. DIOGO FURTADO)

As relações do factor E com o sistema neuromuscular teem sido nos ultimos anos objecto de largas discussões. Tais discussões foram já resumidas nas páginas desta Revista em diversos trabalhos, e nós próprios as expuzemos na recente monografia que publicámos sobre "Vitaminas e Neuroavitaminoses". Lembremos apenas que os trabalhos experimentais poêm em evidencia duas ordens de lesões: por um lado, uma afecção miodistrofica, bastante semelhante tanto no quadro morfológico como no humoral à distrofia muscular progressiva humana; por outro lado, lesões degenerativas medulares, quer dos elementos celulares, quer sobretudo das vias longas. As condições em que se dão estes dois tipos de lesões, constituem o pômo da discordia. Enquanto uns, como DEMOLE, afirmam que as lesões nervosas são proprias dos animais jovens e a distrofia muscular dos ratos adultos, outros veem a carencia em α -tocoferol ligada exclusivamente com a alteração muscular, afirmando que aquelle factor é apenas necessário para o tonus muscular, visto que a secção nervosa e a desinserção dos tendões protegem os músculos contra a distrofia carencial (PAPPENHEIMER).

Recentemente, os autores espanhóis CASTRO, JI-

MÉNEZ DÍAZ e VIVANCO, abordaram tambem a questão, e as suas conclusões, deduzidas de uma cuidadosa investigação experimental e histológica, apresentam o problema sob um aspecto novo. A carencia no factor E, far-se-hia sentir ao nível das sinapsis, sobretudo da sinapsis neuromuscular, onde se apresentariam as primeiras lesões apreciaveis. Aquelle factor seria assim, possivelmente uma das substancias que interveem no mecanismo complexo e em parte certamente bioquímico da transmissão sinaptica do influxo nervoso.

Estas investigações embora não tenham chegado ainda a uma conclusão que se possa reputar definitiva, justificam amplamente o ensaio da terapeutica pelo α -tocoferol nas afecções neuromusculares humanas que mais se aproximam dos quadros experimentais obtidos pela sua carencia nos animais de laboratorio.

A aplicação da vitamina E á terapeutica de afecções humanas, foi feita em primeiro lugar por BIKNELL, em 1940. Este autor, um dos mais ilustres vitaminologistas da nossa época, empregou a medicação referida, tanto nas distrofias musculares, sobretudo na miopatia pseudohipertrofica, como na esclerose lateral amiotrofica. BIKNELL dedicou a sua atenção principalmente ás distrofias musculares primitivas. E na sua obra, sem favor, excelente, ha pouco publicada ("The vitamins in Medicine") descreve ousadamente as distrofias musculares como puras carencias no factor E, não atribuindo a quaesquer outras causas possíveis, mais do que um valor acessorio ou predisponente.

Não nos ocuparemos aqui dos resultados terapeuticos obtidos naquelle grupo de doenças. As distrofias musculares são entre nós relativamente raras, e não nos foi possível até á data adquirir de tal terapeutica uma prática que nos permita ter sobre elle uma opinião segura. Foi-nos pelo contrário, possivel tratar pela vitamina E, um numero relativamente elevado de casos de esclerose lateral amiotrofica (doença de Charcot) e é a exposição dos resultados obtidos que constitue o objecto do trabalho presente.

Foi tambem BIKNELL quem primeiro tratou a esclerose lateral pela vitamina E. Dos seus quatro primeiros casos, um melhorou, um manteve-se estabilizado e dois que já apresentavam sintomas bulbares, seguiram a habitual evolução fatal.

Numa série seguinte, os resultados porem, não foram tão favoraveis: houve uma ligeira melhoria tanto objectiva como subjectiva, que se manteve durante algumas semanas, mas que depois veio a ceder o passo á costumada progressão fatal da doença. BIKNELL, refere casos nos quais a influencia do tocoferol foi nociva, provocando cãibras e espasmos localizados muito intensos, sobretudo nocturnos, que forçaram a interrupção do tratamento.

Dende a publicação original de BIKNELL, os resultados referidos na literatura podem reunir-se em dois grupos: um no qual são apontados pelo menos alguns resultados favoraveis, outro em que a terapeutica foi julgada completamente inutil.

Duns e doutros, vamos resumir aquelles de que temos conhecimento.

WECHSLER, bem conhecido neurologista de New York, em duas publicações apresenta um total de