

# REVISTA CLÍNICA ESPAÑOLA

Director: C. JIMENEZ DIAZ. Secretarios: J. DE PAZ y F. VIVANCO

Redacción y Administración: Antonio Maura, 13. Madrid. Teléfono 22 18 29

TOMO LVII

15 DE MAYO DE 1955

NUMERO 3

## REVISIONES DE CONJUNTO

### PATOLOGIA GENERAL DEL CRECIMIENTO

*Factores que lo condicionan y regulan: Su fisiopatología.*

A. SÁNCHEZ AGESTA,

Facultad de Medicina de Granada.  
Clínica Médica Universitaria. Profesor: E. ORTIZ  
DE LANDÁURÍ.

#### I

Constituye el crecimiento una de las características más específicas de las manifestaciones vitales. Si las funciones de asimilación y recambio energético, la respiratoria y circulatoria, por ejemplo, pueden comprenderse según las leyes físico-químicas y compararse, aunque sea un paralelo grosero, con los fenómenos del mundo físico, al enfrentarnos con el proceso del crecimiento y morfogénesis hemos de reconocer que nos hallamos ante algo sin par en el mundo inanimado, pues no lo es desde luego el crecimiento de ciertas formas cristalinas, y en todo caso éste o cualquier otro ejemplo de la naturaleza mineral no ofrece parangón posible con lo que ocurre en los seres superiores. Es por tanto el crecimiento algo intrínsecamente vital, ya que uno de los atributos esenciales de la vida es su evolución en el espacio manifestada por el crecimiento y desarrollo, de acuerdo con la definición que del organismo viviente expresara COGHILL<sup>1</sup> como "un proceso dinámico espacio-temporal", en el que se cumplen como ineludibles funciones de su ciclo de actividad las de desarrollo, reproducción y senescencia. Mas cabría preguntarse qué sentido tiene este proceso del crecimiento, el porqué de su especificidad biológica. La respuesta quizá podamos hallarla en que mediante él se expresa lo que es probablemente el carácter más singular de la vida, su más íntima y radical esencia: el principio de la organización, pues el ser vivo no es un mero mecanismo o estructura, sino una "totalidad"<sup>2</sup> que funciona, se regula y mantiene por sí misma, y en la

entraña de su propia evolución está el alcanzar, por progresivo crecimiento y desarrollo, una organización funcional que permita la plenitud de sus capacidades vitales.

Y esto es así porque el crecimiento representa, también, *diferenciación*. Conceptualmente se acostumbra a establecer una distinción entre ambos términos y englobar los dos en el más amplio de desarrollo. El desarrollo es el proceso por el que un embrión se transforma en un ser adulto (BAUMANN<sup>3</sup>); comprende pues, a su vez, el de crecimiento, o sea el aumento de masa y talla, y el de diferenciación, esto es, la modificación de las estructuras microscópica y macroscópica, más en un sentido cualitativo que cuantitativo. Pero por lo común, y atendiendo a que ambos procesos se imbrican en la naturaleza y es muy difícil el concebir uno con absoluta independencia del otro, se suele emplear como sinónimos desarrollo y crecimiento, en cuya acepción este último supone igualmente diferenciación, y es sólo en este sentido como es válida la afirmación apuntada.

Importa, sin embargo, subrayar la distinción entre crecimiento "sensus stricti" y diferenciación, pues ambos fenómenos no se suceden en el desarrollo del organismo rigurosamente a la par y más bien, como tendremos ocasión de mostrarlo, lo hacen en sentido inverso. Se cumple aquí, en realidad, una ley biológica general por la que se establece un compromiso entre crecimiento y diferenciación, de tal forma que el impulso hacia aquél parece limitar la potencia de ésta y, al contrario, a mayor grado de diferenciación menor poder de crecimiento. En la serie filogénica pueden encontrarse numerosos ejemplos de lo dicho; así, si el gusano es capaz de regenerar un segmento entero del cuerpo y hasta la cabeza, tal capacidad de regeneración o crecimiento va siendo más limitada a medida que ascendemos en la escala zoológica y, por consiguiente, hallamos seres más diferenciados; todavía en los anfibios, como la salamandra, dicha facultad permite la regeneración de una extremidad, y en los reptiles la cola, mientras que en el hombre, para las células ganglionares de su tejido más noble—el sis-

tema nervioso—, la regeneración es completamente imposible. Igual conducta vemos en el desarrollo ontogénico. Los clásicos experimentos de H. DRIESCH<sup>2</sup>, efectuados ya hacia final del siglo pasado, mostraron cómo en las primeras fases de partición del huevo fecundado—con dos o cuatro blastómeros—era posible, a partir de estas células, el desarrollo de un organismo completo, es decir, todavía cada una de ellas era omnipotente. Esta omnipotencia se pierde sin embargo con celeridad, al compás que la diferenciación del embrión avanza, aunque aun, durante largo tiempo, pueda evidenciarse una pluripotencia de las células del mismo, que no se reduce simplemente a aquella aneja a la hoja germinativa a la cual pertenecen, como nos probó SPEMANN<sup>4</sup> en sus investigaciones sobre la fisiología del desarrollo: trasplantando tejido gastrular de una determinada región de un embrión joven a la hoja ectodérmica de la gástrula de otro embrión, en un punto en que normalmente hubiera conducido a la formación de tejido epidérmico, conseguía la aparición de la placa medular, es decir, a aquella disposición embrionaria—"Anlage"—que da origen al sistema nervioso; si la misma experiencia se repetía en una fase más avanzada de la gastrulación, entonces ya el tejido trasplantado seguía la normal evolución de la capa celular en que se hacía, engendrando tejido epidérmico: la pluripotencia había desaparecido. Que aquella facultad de omnipotente crecimiento revelada en las experiencias de H. DRIESCH, para una especie animal inferior, es posible aceptarla también en el hombre nos lo muestra, como un experimento natural, el caso de los gemelos univitelinos; también aquí, una vez que el huevo fecundado ha efectuado una primera división en dos blastómeros, puede cada uno de éstos dar origen a un ser humano completo.

En qué reside esta pérdida progresiva del poder de crecimiento conforme evoluciona el ser en su diferenciación no lo sabemos exactamente, pero es indudable que tiene que ver con la capacidad mitótica; las pacientes investigaciones de PETER<sup>5</sup> y WASSERMANN<sup>6</sup> nos han hecho conocer, en efecto, que en las primeras fases del desarrollo embrionario, en que aún no hay estructuras diferenciadas, el número de mitosis es muy alto en relación con el número de células existentes, mientras que más tarde el mismo cómputo (mitosis/número celular) revela un cociente más bajo.

El ser adulto representa la máxima diferenciación y por tanto el mínimo poder de crecimiento; pero en este compromiso a que antes hemos hecho referencia entre ambas modalidades de desarrollo, el sacrificio del crecimiento orgánico no es total, ni aun en el ser más diferenciado que es el hombre, pues hay un límite en este holocausto en aras de la diferenciación, que es el exigido por las necesidades de rejuvenecimiento y reparación de los tejidos. Así, en el hombre, el constante proceso de reparación del epitelio dérmico y mucosas ha hecho preciso como necesidad biológica el mantenimiento de unas zonas indiferenciadas, muy bien estudiadas por SCHAPER en colaboración con COHEN<sup>7</sup>, y que se sitúan en el "stratum cylindricum" para el primero y en el cuello glandular—en el límite entre el epitelio superficial mucoso y el epitelio glandular específico—para la mucosa del estómago; el tejido hemopoyético y el mesénquima conjuntivo gozan igualmente de un gran poder de reparación y crecimiento, que se patentiza en el tejido óseo en el

callo de fractura; es posible todavía para tejidos más nobles, como el parénquima hepático, según se tiene ocasión de observar en la histopatología de las hepatitis y cirrosis, mientras que apenas si existe para el músculo esquelético y es nulo para el miocardio y, como ya dijimos antes, totalmente imposible en cualquier forma para las células ganglionares del sistema nervioso central. Merece recordarse que gracias a este pequeño ahorro de células indiferenciadas de que el ser adulto dispone, es como se hace posible que éste, en su máxima diferenciación, sea capaz de dar origen a un ser nuevo; en efecto, la doctrina del plasma germinal, que ya WEISMANN formulara en 1892, ha recibido posteriores confirmaciones mediante la experimentación y estudios en el embrión humano y en fecha reciente encuentra un apoyo muy seguro por las investigaciones de DANTSCHAKOFF<sup>8</sup> en el embrión de pollo.

## II

### BASE ESTRUCTURAL DEL CRECIMIENTO.

Antes de adentrarnos en la fisiopatología del crecimiento es preciso que abordemos otros aspectos del mismo que tienen su marco en una consideración de su patología general. Uno de éstos es cómo se verifica morfológicamente, cuál es su base estructural. En cuanto significa aumento de volumen y talla, esto tiene lugar de tres maneras (BAUD<sup>9</sup>):

I. *Por multiplicación celular.*—Esta es la modalidad más típica de los órganos embrionarios: los estudios de NORRIS<sup>10</sup> sobre las paratiroides, por ejemplo, prueban que entre los tres y cinco meses de la vida intrauterina este órgano aumenta de tamaño de modo considerable, pero que dicho aumento es exclusivo por multiplicación celular, puesto que las células no aumentan de volumen. Más aún, siendo esta forma de crecimiento muy característica del embrión, no es de su sólo patrimonio. En la vida postnatal también se encuentra idéntica modalidad en ciertos órganos, de los que puede servir de paradigma el desarrollo del seno mamario—sobre todo de su árbol glandular—, como ha mostrado DABELOW<sup>11</sup>. Y en la piel, las faneras y el sistema hemopoyético, para aducir otros ejemplos, se verifica igualmente una actividad mitótica después del nacimiento a la que antes hicimos referencia.

II. *Por aumento de volumen celular.*—Esta, al contrario que la anterior, se da más bien en la época postnatal, de la que un ejemplo clásico es el aumento del útero en la preñez, así como en otros músculos de fibra lisa sometidos a un trabajo de sobrecarga—estenosis pilórica, estenosis intestinal crónica, etc.—; es también común al músculo esquelético y el modo normal de crecimiento del miocardio en la infancia y adolescencia<sup>12</sup>, en el que, en condiciones patológicas, como la hipertrofia cardíaca, sus fibras pueden doblar su diámetro y alargarse sin que se verifiquen mitosis (BAUD y cols.<sup>13</sup>). Mas con la misma reciprocidad que en la modalidad anterior, también puede rastreadse en el embrión alguna fase en que interviene fundamentalmente el aumento de volumen: el ejemplo más claro quizá sea el engrosamiento cervical y lumbar de la médula en el feto.

III. *Por aumento de la sustancia intercelular.*—En fin, una última modalidad es por aumento de la



sustancia intercelular, como es el caso de los tendones. El cartilago de conjunción genera preponderantemente sustancia intercelular y es de esta forma como interviene de modo esencial en el crecimiento óseo.

Hoy estamos en condiciones de perseguir aún más allá, *ultraestructuralmente*, el proceso material del crecimiento. Gracias, en efecto, al microscopio electrónico, INGELMARK<sup>14</sup> ha podido mostrarnos cómo las fibrillas colágenas submicroscópicas, que son haces de protofibrillas extraordinariamente finas, aumentan su calibre con la edad y el entrenamiento por adición de nuevas protofibrillas, y VAN BREE-MEN<sup>15</sup> cómo las miofibrillas, que están formadas por filamentos de actomiosina, se hacen más numerosas y espesas en el curso del crecimiento y de la hipertrofia muscular. La génesis y crecimiento de estas fibrillas proteicas no nos es todavía completamente conocido; se sabe que las partículas elementales se alinean en protofibrillas y éstas a su vez en fibrillas, cada vez más gruesas, y que este proceso se desarrolla bajo la acción de diversos iones y enzimas (BAUD y cols.<sup>56</sup>), y, en fin, que las sustancias esteroideas ejercen sobre él una acción definida; por lo menos, según SZENT-GYORGYI<sup>17</sup>, los glucósidos digitálicos parecen favorecer grandemente la transformación de la actina globular en actina fibrosa y las hormonas esteroideas tienen sobre el músculo liso una acción semejante.

En último término, todo proceso de crecimiento tiene por base la síntesis de proteínas celulares, que como han mostrado las pacientes investigaciones de CASPERSON<sup>18</sup>, y más recientemente BRACHET<sup>19</sup>, se hace en virtud de una interrelación entre el nucleolo, heterocromatina del núcleo celular y el citoplasma, en que participan de modo esencial los ácidos nucleicos, y más especialmente los ribosa-nucleicos, extremo sobre el que no podemos extendernos ahora.

### III

#### DESARROLLO EMBRIONARIO, EMBRIOPATÍAS Y CRECIMIENTO.

El proceso de desarrollo, dijimos, comprende la transformación del embrión en un ser adulto. Debemos, pues, detenernos, aunque sea sólo un instante, en los rasgos principales del desarrollo embrionario para significar cómo en éste, igual que en el desarrollo postnatal que nos ocupará en seguida, juegan en fases distintas los dos procesos en que se integra, es decir, el de diferenciación y crecimiento, y para mostrar cómo las embriopatías pueden ser causa de un trastorno de éste.

Hay, en efecto, en el embrión una primera etapa, muy breve, de rápidas mitosis, de crecimiento, en fin, durante la cual se constituye el agregado celular de la mórula y que es puramente preparatoria<sup>20</sup>, así como la subsiguiente en que se origina la cavidad blastular. A ella sigue una segunda de diferenciación, sin apenas crecimiento, la gastrular, en que bajo la acción de procesos de modelación y ordenación, se agrupan las células del embrión en las llamadas hojas germinales, de donde partirá el proceso de neuralización—o sea, formación de la placa medular y tuboneural—y, en fin, por evolución ulterior de las diferentes partes de la gástrula, el esbozo o disposición embrionaria que dará lugar al desarrollo de los diferentes órganos, según el principio llamado de la "diferenciación dependiente"; en

todo este período juegan fuerzas mecánicas de extensión, arrollamiento y convergencia. La tercera y última etapa, la del desarrollo de los órganos, es otra vez de crecimiento, de intensa actividad mitótica y, en cierto modo, autónoma para cada uno de ellos.

Resulta, pues, que el desarrollo embrionario se verifica por un alternativo suceder de procesos de diferenciación y crecimiento, aunque en ningún momento cesen uno cualesquiera del todo, si bien prevaleciendo de tal forma uno u otro, en una etapa determinada, que la señalan como un hito característico. Algo análogo ocurre en el desarrollo postnatal, como veremos después.

El desarrollo embrionario debe su origen a un impulso fundamentalmente genético, de acción cromosomal, pero es natural que precisa para realizarse de un material plástico, aportado por la madre, y que se halla sujeto, por vía placentaria, a las influencias perturbadoras que puedan obrar sobre aquélla, motivándose *embriopatías*, algunas de las cuales pueden ser de definitiva trascendencia para el desarrollo y evolución del crecimiento en la vida postnatal. Concretándose a este último aspecto, se conocen, en efecto, un grupo de afecciones que tienen su raíz en un defectuoso desarrollo del tejido mesenquimal, y para las que hoy se acepta que deben su origen a una embriopatía: tales la acrocefalolindactilia, el síndrome de Klippel-Feil o sinostosis vertebral, el "status Bonnevie-Ullrich" con "pterigium colli", la artrogriposis multiplex congénita, etc., todas las cuales pueden motivar un acortamiento de la talla. Carecemos todavía de precisa información sobre el modo como se han engendrado.

Algo más sabemos sobre la embriopatía originada por el virus de la rubeola, capaz igualmente de dar lugar a anomalías congénitas—del cristalino, de los dientes, del corazón, etc.—con repercusión sobre la talla (infantilismo cardíaco de los vicios congénitos). A partir de las observaciones de GREGG<sup>21</sup> en Australia, con ocasión de una epidemia de rubeola, confirmadas ampliamente en otros países, se ha podido establecer que las embarazadas afectas de dicha enfermedad durante las primeras semanas de su gravidez—hasta el segundo o tercer mes—dan nacimiento a hijos que son frecuentes portadores de estas anomalías. El porqué de ello parece ser la gran apetencia que dicho virus posee para su multiplicación por los ácidos nucleicos; ahora bien, las células sujetas a rápidas mitosis son las más ricas en estos ácidos, y esto es lo que sucede en los órganos en la fase de su desarrollo, y de aquí que sean parasitados con predilección.

### IV

#### DESARROLLO Y CRECIMIENTO POSTNATAL.

Lo mismo que en el desarrollo embrionario, juegan aquí procesos de diferenciación y crecimiento que se actualizan distintamente en cada época. La diferenciación se traduce: I. En la aparición de los puntos de osificación, en los que se distinguen los primarios o diafisarios, que ya aparecieron durante la vida fetal; los secundarios o epifisarios, que lo hacen durante la infancia, y los terciarios o apofisarios, que surgen en la adolescencia. II. En la formación de los dientes. III. En la morfogénesis corporal y desarrollo sexual. El crecimiento se expresa por el aumento de volumen y talla.

Por la integración de ambos—crecimiento y diferenciación—se alcanza la fórmula final del adulto, pero como no cursa de modo paralelo, la evolución

del desarrollo no es uniforme en el espacio ni en el tiempo, pudiendo señalarse diferentes etapas, que GODIN<sup>22</sup> ha distinguido esquemáticamente en periodos de reserva, esto es, de aumento de la masa corporal sobre todo, y periodos de alargamiento de las partes.

Durante la primera infancia—o sea, hasta los treinta meses o fin de la primer dentición—, domina la reserva; en la segunda—hasta los seis años o comienzo de la segunda dentición—, por el contrario, es característico el alargamiento de los miembros y el tórax; hacia el final de la tercera—doce o catorce años, incluyendo el periodo prepuberal, que dura aproximadamente dos—tiene lugar un nuevo periodo de reserva, prepuberal, durante el que se inician las diferencias sexuales, pero combinado ahora con un alargamiento, típico, de los miembros superiores, mitad superior del tórax y fémur, que origina un aumento de la talla prepuberal; y ya, a partir de la pubertad, se puede patentizar tanto acúmulo de reserva, bien ostensible por el aumento de peso dependiente del desarrollo muscular, como estirón de la talla debido al característico alargamiento del cuello que ocurre en esta edad y del abdomen inferior, este último muy acusado en la mujer. Todavía durante la adolescencia, que se extenderá desde la pubertad hasta los dieciocho o veinte años, en que el desarrollo propiamente concluye, se alargará la mitad inferior del tórax y la distal de los miembros—pierna y antebrazo—con la consiguiente elevación, última, de la talla.

Tampoco es uniforme la *intensidad* del crecimiento considerada globalmente. BROMAN y cols.<sup>23</sup> han mostrado, en un estudio reciente verificado en la población sueca, cómo dicha intensidad disminuye desde el nacimiento hasta la pubertad, momento en que experimenta una aceleración para declinar de nuevo. La misma curva han observado BRUNING y SCHWALBE<sup>24</sup>.

Pero dentro de este crecimiento global del organismo hay partes u órganos de involución precoz, como el timo, en que dicho fenómeno se manifiesta desde la tercera infancia, mientras que otros—de que es ejemplo el sistema muscular—llegan a la plenitud de su desarrollo algo más tarde del momento en que se cumple el total del cuerpo, y otros, en fin, como la hipófisis, que después de haber alcanzado una primer cúspide en la adolescencia, experimentan un nuevo auge en la vejez, de tal forma que podría hablarse de *crecimientos* y *regresiones parciales*.

La gran variabilidad de las numerosas influencias que regulan y controlan este gran proceso—genéticas, endocrinas, nutritivas, etc.—, y que ya en el sujeto normal se acusan en diferencias individuales, constitucionales y raciales, han exigido la adopción de unos patrones de normalidad o fisiológicos que sirven como canon de referencia para estimar la desviación patológica. Tales métodos de estudio del crecimiento descansan, como es lógico, en la valoración de lo que son sus caracteres más acusados, talla, peso y desarrollo óseo, bien estableciendo valores medios para una edad determinada mediante el cálculo estadístico, bien mediante una expresión gráfica en que se manejan aquellos valores en función del tiempo—los denominados auxogramas—con arreglo a una formulación matemática. Una cumplida exposición de este problema, con aportaciones propias, puede verse en el reciente libro del profesor SUÁREZ<sup>25</sup>.

Una cuestión de gran interés biológico es la de si es igual en su ritmo el crecimiento de las diferentes especies animales y el hombre. Para comprender las dificultades envueltas en su planteamiento, es preciso referirnos a la distinción entre "tiempo biológico" y "tiempo astrofísico".

En todo organismo viviente hay fenómenos que se suceden de una manera periódica, es decir, tienen lugar manifestaciones similares que se repiten dentro de un cierto plazo, a las que es común una cualidad de "rendimiento" o trabajo. Por esta razón, ha llamado GROTE<sup>26</sup> a esta categoría temporal en que se suceden "Leistungszeit": en ella se inscribirían la acción periódica de los fenómenos respiratorios, del trabajo cardíaco, de la actividad rítmica cerebral, etc. Pero también ocurren en los seres vivos "acontecimientos" que sólo se dan una vez en el curso de su vida y que tienen por esto un carácter "fásico", sin reproducción ulterior posible—como son las diferentes épocas del crecimiento—, y que señalan así un hito radical en la existencia, un "tiempo del ser", por lo que GROTE los ha designado "Seinszeiten". Entre ambas categorías de tiempo biológico existe una evidente relación, ya que la primera se acomoda a las necesidades de cada organismo—de crecimiento, maduración, etc.—y éstas se exteriorizan en "fases" en la segunda. Ahora bien, estos "Seinszeiten" o tiempos del ser son inherentes y distintos para cada especie animal, como es diferente la duración de su vida, de tal forma que no representa lo mismo el transcurso de un día para un insecto, la rata o el hombre. De aquí que el tiempo astrofísico sea una medida inadecuada para la estimación de los fenómenos más entrañablemente biológicos, como el crecimiento, y que en oposición a él haya que propugnar un tiempo biológico, o como quiere apellidarlo GROTE, con prurito semántico "biótico". El anatómico sueco BACKMAN<sup>27</sup>, por análisis matemático de las distintas velocidades de crecimiento en los diferentes organismos en cada fase de su ciclo vital, ha llegado a expresar este tiempo orgánico—como él lo llama—sinónimo del biológico o biótico—, como una función lineal del logaritmo del tiempo físico, de modo que sería posible predecir el curso posterior y el momento en que tendría lugar un acontecimiento fásico vital—una determinada época del crecimiento, por ejemplo—por el estudio de un segmento de la curva de este tiempo orgánico.

Consciente de estas ideas BRODY<sup>28</sup>, resolvió ingeniosamente el problema mediante un diagrama que hacía este cotejo posible. Para ello expresó el crecimiento para cada edad como un tanto por ciento del peso del animal adulto y el tiempo en unidades arbitrarias que representaban fracciones del total de duración de la vida, obteniendo entonces una gráfica—con los valores de crecimiento en la línea de ordenadas y los de tiempo en la de abscisas—en la que se veía cómo muy diferentes especies animales—pichón, oveja, conejo, cobaya, rata, paloma, pollo, etc.—coincidían exactamente en una curva de crecimiento en forma de parábola, con rápido gradiente de ascensión al principio, suave luego y casi en meseta al final, mientras que proyectando sobre la misma la obtenida del hombre con idéntica fórmula divergía bastante de aquella durante el periodo de crecimiento que se extiende desde el nacimiento hasta la adolescencia—el gradiente de ascensión era mucho menor en el hombre durante la infancia y pubertad—, coincidiendo sólo a partir de este momento. Esto parece indicar cuánto más laborioso y complicado es el proceso del desarrollo y crecimiento humanos como cumple a su superior organización.

## V

### FISIOPATOLOGÍA DEL CRECIMIENTO.

Una vez concluida, en rápido esquema, la exposición de los rasgos más salientes que definen el crecimiento embrionario y postnatal, vamos a exa-



minar ahora los factores que intervienen en su condicionamiento y regulación. Estos pueden resumirse en tres fundamentales: un impulso genético, una regulación neurohormonal y un factor nutritivo y metabólico.

A) *Factor genético. Receptividad. Trastornos del crecimiento hereditarios.*

La existencia de un factor genético es indudable; es característico de cada especie y es este impulso ancestral el que principalmente rige todo el desarrollo embrionario y en gran medida el postnatal, sobre todo durante las primeras edades. En efecto, se ha probado de una manera experimental—rata hipofisectomizada al nacer o antes de los treinta días después del nacimiento<sup>29</sup>—que el crecimiento en longitud es posible en edad temprana sin hipofisis, e igual nos muestran los casos de infantilismo hipofisario, que en nada difieren del niño normal durante los primeros años. Por el contrario, cuando este impulso se halla afectado genéticamente, como es el caso de la nanosomía primordial, el niño nace ya pequeño, y sin que existan otras alteraciones en los factores reguladores—endocrinos, metabólicos, etcétera—se desarrollará ya en proporciones enanas: “hommes en miniature” de los franceses.

La distinta receptividad de los tejidos para las otras influencias reguladoras de crecimiento tiene también una raíz genética, y ello explica, entre otras razones, que el crecimiento de todos los órganos y tejidos no se haga a la par. Esta distinta receptividad puede ser absoluta, como es el caso, por ejemplo, para los diferentes segmentos del miembro inferior; así, al nacer, el muslo y la pierna tienen igual longitud, pero después, en su crecimiento, el muslo se alarga hasta siete veces y media, mientras que la pierna sólo cuatro y el pie nada más que tres; pero puede ser también relativa, es decir, sólo en el tiempo, como ocurre con el tejido muscular y óseo, que alcanza su acmé de crecimiento más allá del momento en que se realiza el total del cuerpo, hecho que distinguió HAMMAR como “crecimiento diferencial de los sistemas”. Si en algún individuo esta diferente receptividad natural de un sistema se exagera extraordinariamente puede originar un trastorno de crecimiento que, siendo temporal, entraría en el concepto de cronopatías que con fortuna, a nuestro juicio, ha expresado MARAÑÓN<sup>30</sup>. Sería, más que un trastorno definitivo o absoluto, simplemente en el tiempo, como en la pubertad precoz constitucional, de carácter familiar, en la que el equilibrio sexual se restablece más tarde.

En cuanto a la esencia del trastorno genético que puede motivar trastornos de crecimiento, no la conocemos. Únicamente podemos estimar de un modo aproximado el número de genes responsables para el desarrollo del tejido osteo-cartilaginoso, gracias a las mutaciones de los mismos que motivan aquellas, y que VERSCHEUR<sup>31</sup> ha calculado en unos treinta. Probablemente resumen la mayoría, ya que los trastornos hereditarios de la talla deben su causa a un defecto en el desarrollo de este tejido.

Sin pretender su enumeración completa, ni su descripción clínica, que desde el punto de vista de esta exposición se hallaría fuera de lugar, nos limitaremos a señalar los “modos” más importantes con que dichos trastornos del crecimiento se verifican.

Ya hemos mencionado el *nanismo primordial*, proporcionado, que se acusa desde el nacimiento, sin

otras anomalías que las de la talla y la de las otras magnitudes del cuerpo, con normal vitalidad y fertilidad, de herencia dominante, según GILFORD, y para el que se halla un paralelo en la escala zoológica en el poney de Shetland o el perro pekinés. HANHART<sup>32</sup> distingue una variedad, que cabría llamar nanismo de Hanhart, que se transmite recesivamente, y que sólo se distingue del anterior en que el enanismo se manifiesta un poco más tarde, hacia los dos años, según este investigador. La contrapartida de ambos sería el llamado *gigantismo esencial*, más raro, del que realmente existen pocos casos estudiados si se exige una talla superior a los dos metros, y que habría que distinguir de las simples tallas altas—“Hochwuchs” de los alemanes, en oposición al “Riesenwuchs”—, que serían sólo una variante constitucional. Ultimamente HANHART ha afirmado, como fruto de sus estudios genéticos, que hay ciertas formas de infantilismo—esto es, detención del desarrollo en una etapa infantil—, no endocrinos, en los que se ha mostrado una herencia recesiva-sencilla o dominante-sencilla, pero en los que se trataría más bien de *infantilismos parciales*, igual que hay formas de *gigantismos parciales*—elefantiasis, lipodistrofia, etc.—en los que es manifiesta la génesis hereditaria.

Pero si bien de todas estas formas generales de alteraciones genéticas del crecimiento sólo podemos dejar constancia sin añadir nada de su patogenia, que permanece ignota, ya no nos es tan desconocida la de ciertos *enanismos desproporcionados*, que sabemos originados por un disturbio del desarrollo osteo-cartilaginoso, y para los que igualmente tenemos certeza de su condición hereditaria. El más común de este grupo es la *acrodropsia* de Parrot o *condrodistrofia* de Kauffmann, de herencia dominante según los modernos estudios de MORSCH<sup>33</sup>—1941—en Dinamarca. El trastorno—que ya se hace patente entre el segundo y tercer mes de la vida intrauterina—reside en un defectuoso desarrollo del cartilago de osificación primario (diafisario) y secundario (epifisario), bien sea porque falta la potencia natural de desarrollo, bien por una receptividad disminuida de estas formaciones cartilaginosas. FERRIER y cols.<sup>34</sup> postulan recientemente que tal disminución de la receptividad tendría su base en una lesión del sistema nervioso autónomo, que podría ser a nivel periférico, en la “red simpática terminal”, o a nivel central, en los centros vegetativos infundibulares, y creen confirmar su hipótesis en los favorables resultados conseguidos en tres casos en que se realizó un drenaje quirúrgico de su hidrocefalia. Por otra parte, ANCEL<sup>35</sup>, apoyándose en sus trabajos sobre la acondroplasia experimental en el embrión de pollo, sostiene la teoría de una acción química sobre tales estructuras mesenquimatosas y que esta anomalía de crecimiento pudiera ser tanto de origen genético como tóxico-infeccioso. Consecuencia del trastorno de desarrollo del cartilago de crecimiento epifisario es la osificación endocondral defectuosa, siendo ésta la causa de las alteraciones esqueléticas que se hacen cada vez más ostensibles después del nacimiento, a saber: la bóveda craneal grande y desproporcionada—por la osificación pericondral que no se afecta—en relación con la base craneal, cuya osificación se efectúa endocondralmente, de donde resulta la clásica deformación nasal, en silla de montar, alteraciones del bloque hipotálamo-hipofisario por reducción del estuche óseo (MARAÑÓN), etc.; la despro-

porción entre los miembros, cuyo crecimiento longitudinal de origen endocondral se ve muy reducido, y el tronco, que se realiza normalmente. Si el desarrollo del feto llega a su término—pues es una mutación de una alta letalidad precoz—, en el ser adulto no se hallarán otras alteraciones que las dichas, pues tanto el desarrollo sexual como la fertilidad e inteligencia son normales.

Muy afín en sus consecuencias perturbadoras sobre el crecimiento óseo es el llamado *gargolismo*, *disostosis múltiple* o *enfermedad de Hurler*, cuya herencia parece ser recesiva (HANHART) y en que, igual que en la anomalía antes estudiada, existe una alteración del cartilago de crecimiento y núcleos de osificación. Parece demostrado que se debe a un error congénito metabólico, que daría lugar a la inclusión de un lipóide<sup>36</sup>, o del glucógeno<sup>37</sup>, en dichas estructuras, bloqueando así su desarrollo.

En la *osteopsitrosis congénita*, por el contrario, si bien existe también un trastorno del cartilago de crecimiento, es predominantemente la osificación perióstica la que se halla afectada—que en el desarrollo normal contribuye a dar espesor y consistencia al hueso, por engrosamiento de la cortical—, resultando una extrema fragilidad de los huesos con frecuentes fracturas y facilísima incurvación de los largos de los miembros—cuyo crecimiento longitudinal es normal—por la acción muscular, fracturas e incurvaciones que motivan el acortamiento de la talla. Para la forma llamada de Lobstein—en que se añaden otras anomalías congénitas (escleróticas azules, etc.), como también sucede en el gargolismo—se ha comprobado que la herencia es dominante.

Mucho menos expresivo es el trastorno de crecimiento en la *enfermedad marmórea de los huesos*, ausente a veces, en que el defecto radica en una aposición de osificación del cartilago de crecimiento—iniciada ya en la transformación del esqueleto cartilaginoso—con desaparición de la cavidad medular, y fractura, a menudo también fácil, en las formas con consistencia de tiza. Y existe, en fin, una reducción estatural mayor o menor, según los casos, en un grupo de afecciones del mesénquima, con herencia dominante en su mayoría, y a las que pertenecen el grupo de *disostosis*—cráneo-facial, cleído-craneal, mandíbulo-facial—y la *endocondromatosis múltiple*, o proliferación cartilaginosa tumoral, que cuando afecta también a los huesos de las extremidades y de la columna vertebral produce un manifiesto acortamiento de la talla (enfermedad de Ollier).

Réstanos mencionar el *mongolismo*, en el que son muy frecuentes los rasgos hipotiroides, así como otros defectos endocrinos (gonadales, por ejemplo), aunque desde luego no es incluíble en los retrasos de crecimiento de origen hipotiroides. Este retraso del crecimiento, que es proporcionado y afecta también al desarrollo sexual, es evidente sobre todo en la primer infancia y en el período prepuberal, con crecimiento normal entre ambas épocas, y se acompaña, además de una oligofrenia, que es uno de sus rasgos característicos, de numerosas anomalías congénitas.

Aunque PENROSE, HANHART y otros genetistas han defendido su origen hereditario, BENDA<sup>38</sup> se pronuncia enérgicamente contra esta opinión y sostiene que su etiopatogenia debe verse en un hipopituitarismo congénito—no hereditario—condicionado por anomalías de la gestación, insuficiencia hipofisaria a la que también CAÑADELL<sup>39</sup> concede prima-

cia fisiopatológica. MARAÑÓN (loc. cit.), basándose en las anomalías congénitas que son la regla en este estado, supone una responsabilidad conjunta del bloque hipotálamo-hipofisario; pero el hipotálamo parece poco afectado (BENDA).

Como resumen de todo lo expuesto, puede afirmarse que el impulso genético es responsable de muy variados trastornos en el proceso de crecimiento, bien porque carezca de la potencia natural de desarrollo para todos los tejidos, o por el contrario la exagere, bien porque electivamente se limite este defecto a las estructuras de formación del hueso o al desarrollo del mesénquima, bien por último porque no dote a los tejidos de receptividad normal para los estímulos reguladores. Asimismo es este impulso ancestral el que parece que determina la talla del adulto, como parece desprenderse del cotejo antropométrico verificado por MORANT<sup>40</sup> en la población británica de los últimos cien años, en el que este autor puso de manifiesto que si bien la velocidad de crecimiento se había hecho más rápida en las últimas décadas, se mantenía igual la talla del individuo plenamente desarrollado. El enanismo racial—lapones, pigmeos, hotentotes, etc.—no encuadrable entre los trastornos del crecimiento, sería sólo un caso extremo de este límite que la herencia cromosomal impone a dicho proceso.

#### B) *La regulación neurohormonal: la influencia de la hipófisis, tiroides, gonadas y suprarrenales. El timo. Papel del hipotálamo.*

I. *La hipófisis: hormona del crecimiento.*—Hace unos treinta y dos años que EVANS y LONG<sup>41</sup> descubrieron el efecto que sobre el crecimiento de las ratas tenía la administración de una suspensión salina de glándula pituitaria, de donde dedujeron que ésta elaboraría una sustancia que lo estimulaba, y KEMP<sup>42</sup>, en 1934, publicó su hallazgo de que la inhibición del crecimiento en la rata enana de Snell—debido a un defecto congénito de la hipófisis con ausencia de células eosinófilas en el lóbulo anterior pituitario—podía ser contrarrestado por la inyección de un extracto de lóbulo anterior. Esta línea de investigación culmina el año 1944, cuando LI<sup>43</sup>, colaborador de EVANS, consigue aislar la hormona del crecimiento como una proteína específica homogénea, que poco más tarde se aísla como una hormona cristalizada por FISHMAN y sus cols.<sup>44</sup>—1947—y en el mismo laboratorio de EVANS<sup>45</sup>—1948.

El efecto de esta hormona se realiza directamente sobre los tejidos, por aumento de la multiplicación y volumen celular, favoreciendo de este modo el crecimiento: de ahí que se le designe también como hormona somatotropa—STH, notación abreviada de "somatotropic hormone" de la literatura anglosajona—. Y con predilección sobre los de raíz mesenquimatosa: crecimiento de fibroblastos, vascularización, hiperplasia de los órganos linfoides<sup>46</sup>. Su acción sobre el cartilago de crecimiento, y por consiguiente sobre la osificación endocondral que determina el crecimiento longitudinal de los huesos largos, se ha podido verificar experimentalmente en algunos animales, entre los que la rata es el más apropiado por su cierre tardío de los cartilagos de crecimiento. En la rata privada de hipófisis se origina una atrofia de dicho cartilago, reduciéndose el número y tamaño de las células cartilaginosas y cesando la penetración de los capilares en el mismo; la administración de STH en estas condiciones res-



tablece y aumenta la proliferación cartilaginosa, invasión vascular, etc., cambios que son particularmente ostensibles en el hueso de la tibia, de extraordinaria sensibilidad, por lo que se viene utilizando como test biológico de esta hormona. Es justo recordar que ya en 1926 ERDHEIM<sup>47</sup>, con prioridad a estos datos experimentales, había observado en sus trabajos anatomopatológicos que en los casos de destrucción hipofisaria el cartilago epifisario de crecimiento no sólo no cerraba, permaneciendo en un estado infantil, sino que también se hacía más delgado por disminuir la proliferación cartilaginosa. La acción de la STH parece limitarse a excitar el crecimiento longitudinal de hueso, pero no su maduración en los animales de experiencia (ratas). En efecto, gracias a las investigaciones efectuadas por el grupo de EVANS en estos animales—expuestas en conjunto en una publicación de SIMPSON, ARLIN y EVANS en 1951<sup>48</sup>—sabemos cómo en la rata hipofisectomizada—treinta días después de nacer—se inhibe el crecimiento longitudinal de los huesos y poco más tarde su maduración. Si entonces se administra STH se logra provocar un gigantismo del animal, pero la maduración del hueso no se verifica, lo que sólo ocurre si se da tiroxina. Resulta evidente de dicha experiencia que la inhibición de la maduración que origina la hipofisectomía no es consecuencia del déficit de la STH—que sólo influye el crecimiento longitudinal—, sino que se debe a la ausencia de la hormona tireotropa, y es en último término dependiente del tiroides, que como ya probó SMITH<sup>49</sup> sufre una atrofia con esta intervención. Aunque en el estudio histológico de la acción de la STH el interés se ha polarizado en estas estructuras del hueso—en el que también excita la proliferación subperióstica y por tanto su crecimiento en espesor—, su efecto somatotrópico parece extenderse a la generalidad de las partes blandas del organismo: BEZNAK<sup>50</sup>, por ejemplo, en una experiencia elegante, acaba de mostrarnos la necesidad de la presencia de dicha hormona para que se produzca la hipertrofia del corazón cuando éste trabaja frente a una resistencia, como sucede en un animal normal en la misma circunstancia.

La investigación actual se halla empeñada en precisar cuál es la base metabólica de su inducción del crecimiento. El dato más sobresaliente en este aspecto es la retención de nitrógeno comprobada en el animal de experiencia<sup>51</sup> y<sup>52</sup>, que como se ha conseguido también en el animal en ayunas, aun sin aumento de peso, se pretende sea debida a una acción específica de la STH sobre el metabolismo proteico<sup>53</sup>. SZEGO y WHITE<sup>54</sup>, por el contrario, opinan, como resultado de sus experiencias en la rata, que lo primario sería una catabolización de las grasas—movilización de los lípidos hacia el hígado—, que a su vez ejercería un efecto de ahorro sobre el metabolismo proteico, quedando en libertad mayor proporción de N de los aminoácidos para síntesis proteica; esta movilización de los lípidos proporcionaría además sistemas liberadores de energía necesaria para satisfacer los requerimientos energéticos de la síntesis de proteínas. De acuerdo en cierto modo con esta interpretación, cabe explicar el sorprendente hecho comunicado recientemente por YOUNG<sup>55</sup>: en perros sometidos a una dieta fija, capaz sólo de mantener su peso, se obtuvo un aumento del mismo administrándoles STH; la razón pudiera hallarse en una utilización más económica de la dieta, ya que el aumento de la combustión de las gra-

sas efectuado por esta hormona proporcionaría un mayor rendimiento calórico, permitiendo así un incremento en el depósito de proteínas.

Los pocos ensayos publicados hasta el presente no autorizan a trasladar, sin más, al hombre, estos resultados conseguidos en las experiencias animales. Los estudios metabólicos efectuados en el hombre sometido a la administración de STH han sido incapaces de comprobar, en efecto, dicha retención nitrogenada y más bien, por el contrario, se observó un aumento de su excreción mientras aquella se mantenía<sup>56</sup> y<sup>57</sup>, disparidad de resultados entre la especie humana y animal que se ha atribuido a intolerancia del producto, su inactivación por enzimas tisulares o dosis inadecuada; lo propio sucedió en los perros de BARLETT y GAEBLER<sup>58</sup>. Sin embargo, CARBALLEIRA y sus cols.<sup>59</sup> han comunicado últimamente en el Congreso Internacional de Fisiología, celebrado el año 1953 en Montreal, que si se elige la vía de administración endovenosa—en vez de la subcutánea o intramuscular que ha sido de uso común—se puede comprobar un descenso de los aminoácidos de la sangre sin que al mismo tiempo aumente el N no proteico de la misma, de donde deducen que aquéllos se han incorporado a la síntesis proteica. De ser así, ésta sería la primer experiencia que confirmara el efecto anabólico de la STH en el hombre.

Otra acción metabólica de la STH en la rata es el aumento del P inorgánico del suero, característico del animal en crecimiento (LI y EVANS<sup>61</sup>), y que tampoco pudo repetir FORSHAM y cols.<sup>60</sup> en sus experiencias en el hombre.

Un hecho de extraordinaria importancia para que la STH despliegue el efecto anabólico proteico es la necesaria presencia de insulina, como ha sido puesto de manifiesto en la experiencia de MILMAN y sus colaboradores<sup>60</sup>: en su gato pancreatectomizado no tenía lugar retención de N por la STH a no ser que se diera al mismo tiempo insulina y aquella sólo era máxima cuando la cantidad de insulina administrada rebasaba las necesidades del animal hipofisectomizado. Esto plantea el problema de las relaciones entre la STH y la secreción endocrina pancreática, así como de su impacto metabólico, al que por su trascendente interés en la fisiopatología del crecimiento hemos de dedicar unas líneas.

Desde la experiencia de HOUSSAY<sup>61</sup> en su perro pancreatectomizado se sabe que la hipofisectomía mejoraba el disturbio hidrocarbonado de estos animales y que la administración de un extracto pituitario a un perro normal originaba hiperglucemia, glucosuria y cetonuria; EVANS<sup>62</sup> repitió esta misma observación en 1932, en sus intentos para provocar gigantismo animal, y YOUNG<sup>63</sup> más tarde (1936-1937) consiguió producir un síndrome diabético permanente en los mismos animales intactos por la inyección prolongada de lóbulo anterior hipofisario, comprobando en el examen histológico una degeneración de los islotes pancreáticos<sup>64</sup>. Cuando en estos últimos años se ha dispuesto de un extracto purificado de STH, YOUNG<sup>65</sup> y CAMPBELL<sup>66</sup> con sus colaboradores han reproducido con éste el mismo efecto diabético en gatos y perros normales, y HOUSSAY<sup>67</sup> en el perro parcialmente pancreatectomizado, pudiendo eliminar además que tal efecto se debiera a una impureza de ACTH en los extractos manejados. Por otra parte, DE BODO y su escuela<sup>68</sup> han podido demostrar que la hipersensibilidad insulínica del perro hipofisectomizado disminuye con

la STH e incluso puede provocarse una intolerancia hidrocarbonada indicadora de un trastorno diabético si su administración se hace suficientemente prolongada. Aunque existe alguna experiencia discordante con los anteriores resultados<sup>69</sup>, todos estos hechos parecen apuntar la evidencia de un antagonismo entre la STH y la insulina en su acción sobre el metabolismo hidrocarbonado o por lo menos que la administración de aquélla aumenta los requerimientos de ésta en el organismo. Que esta relación STH-insulina, en el sentido expuesto, es fisiológica y no artificio experimental por las dosis empleadas, parece asegurarse en las investigaciones más recientes de DE BODO y SINKOFF<sup>70</sup>, en que las cantidades administradas de STH fueron muy pequeñas.

En último término, permanece sin dilucidar en qué estriba este efecto diabético o antiinsulínico de la STH. Los resultados experimentales de los CORI<sup>71</sup> fueron interpretados por ellos admitiendo que los extractos de lóbulo anterior ejercían una acción inhibitoria sobre la hexoquinasa, enzima que favorecería la fosforilización de la glucosa a expensas de la adenosina trifosfato (ATP), paso previo para su utilización, mientras que la insulina, por el contrario, contribuiría a la acción enzimática de la hexoquinasa; la fracción del lóbulo anterior inhibitoria de la hexoquinasa sería la diabética, que hoy se cree identificable a la STH. YOUNG<sup>72</sup>, en cuyo laboratorio se confirmaron las experiencias de los CORI, sugiere últimamente otra hipótesis en que intervendrían dos enzimas: una, la hexoquinasa, cuya acción se favorecería por la insulina fosforilizando la glucosa a expensas del ATP, y otra enzima distinta que favorecería la STH y facilitaría la penetración de aminoácidos en el interior de la célula también a expensas del ATP. Resultaría así que ambos sistemas precisarían del ATP, y suponiendo que este cuerpo se hallara en cantidad limitada en la superficie celular, ambos competirían en su consumo, de donde indirectamente podría desarrollarse un efecto antagónico. LEVINE<sup>73</sup>, como resultado de sus últimas investigaciones con sus colaboradores, admite también la existencia de un sistema para el transporte de la glucosa al interior de la célula, que se vería facilitado por la acción de la insulina, aunque desecha la participación de la hexoquinasa. Sin embargo, la objeción principal para estas teorías basadas en el hallazgo de los CORI, es que el resultado de las experiencias de estos autores no ha podido ser repetido con la regularidad deseada<sup>74</sup>.

La investigación de estos últimos años parece dar nueva vida a otra hormona pancreática activa sobre el metabolismo hidrocarbonado, postulada hace muchos años por BURGER y su escuela<sup>75</sup>, y que se hallaría en estrecha relación con el efecto metabólico de la STH. Nos referimos al Glucagón, para el que una serie de experiencias en animales (DUWE<sup>76</sup>) señala su origen en las células alfa de los islotes y una naturaleza hormonal y cuyo órgano efector sería el hígado, en el que motiva glucogenolisis con secundaria elevación de la glucemia. La observación de BORNSTEIN, REID y YOUNG<sup>76</sup> de que la STH produce un principio hiperglucemiante (comprobado en el gato intacto), permite la sugerencia de que dicho principio sea eficaz en el proceso de crecimiento como un eslabón importante en su acción metabólica. Según YOUNG, la STH estimularía simultáneamente la producción de Glucagón e insulina, ayudándose en estas increciones para el desarrollo del

patrón metabólico característico del crecimiento: ahorro de proteínas y en menor medida de hidrocarbonados y catabolismo de las grasas. La insulina ahorraría proteínas, aumentando el consumo de hidrocarbonados, aunque además favorecería la deposición de grasas y la STH reforzaría el balance positivo nitrogenado motivado por la insulina al propio tiempo que se opondría a la acción de ésta sobre los carbohidratos y las grasas, neutralizándola: el Glucagón sería un intermediario de estos últimos efectos. De lo dicho no se debe deducir, sin embargo, que la actuación de ambas hormonas pancreáticas fuese fisiológicamente opuesta; al contrario, se pretende que trabajan sinérgicamente: la hiperglucemia alimenticia no sólo estimularía la secreción de insulina, sino también la de Glucagón (FOX<sup>77</sup>), movilizándose de esta forma el glucógeno hepático para hacer un depósito de reserva en la periferia y preparándose así el hígado para admitir la glucosa absorbida por el tractus digestivo. En favor de esta relación entre la STH y el Glucagón se hallan también las recientes investigaciones de FERNER<sup>78</sup> en Alemania, que ha podido observar una disminución del número de células alfa en la rata y cobaya hipofisectomizadas, así como que la proporción de células alfa/beta es mucho mayor en el joven que en el adulto, concluyendo que la STH es la hormona alfacitotrófica. En fin, como una prueba más directa del papel del Glucagón en el crecimiento, aduce ELRICK<sup>79</sup> en sus ensayos con este principio en animales hipofisectomizados, en los que se ha visto un aumento del disco epifisario, si bien tal demostración no parece muy convincente.

No obstante todo este acúmulo de hechos e interpretaciones, la íntima razón del antagonismo entre la STH y la insulina continúa planteada como una cuestión problemática. Las experiencias efectuadas con este fin sobre el diafragma aislado de la rata tampoco permiten una respuesta unívoca; así, STADIE y cols.<sup>80</sup>, empleando este preparado, han visto que el consumo de glucosa es menor cuando este músculo procede de un animal hipofisectomizado y tratado con STH que cuando procede de un animal control hipofisectomizado, pero al que no se ha administrado STH; pero este efecto aparentemente inhibitorio sobre la utilización de la glucosa puede hasta invertirse—aumentando el consumo de la misma—según las condiciones técnicas en que se efectúa la experiencia. OTAWAY<sup>81</sup>, en una investigación similar, acaba de sorprendernos al comprobar que si la concentración de STH es de 25  $\gamma$  se obtiene constantemente un efecto insulínico—es decir, aumento del consumo de glucosa—siempre que la glucemia de la rata no rebasa los 150 miligramos por 100, e interpreta sus resultados en el sentido de que la STH liberaría insulina de la sangre del músculo, que se hallaría en una forma inactiva: en las ratas hechas diabéticas, con hiperglucemia superior a la mencionada, dicho efecto no se mostraría por carecer la sangre de toda insulina.

Como resumen de todo lo expuesto puede decirse que la acción anabólica, de ahorro nitrogenado de la STH, va ligada a la presencia de insulina, sin la cual el efecto se invierte (catabolismo proteico), y que esta precisa colaboración de la insulina parece consistir en facilitar la utilización de los hidrocarbonados, único modo de que sea posible la deposición proteica. Es posible que en la realización de este módulo metabólico en que el crecimiento se verifica intervenga también el Glucagón, que actuaría sinérgicamente con la insulina movilizándolo y utilizando de forma rápida la glucosa y que ambas incretas sean estimuladas en su producción por



la STH como sus necesarios colaboradores. Aún queda sin resolución satisfactoria el por qué la STH antagoniza el efecto insulínico: si es inhibiendo la hexoquinasa, según la experiencia de los CORI, o por una acción competidora de sistemas enzimáticos sobre un substratum común, como sugiere YOUNG, o si es por el eslabón intermediario del Glucagón, que no sólo motivaría hiperglucemia por glucogenólisis hepática, sino que también, según los trabajos de R. CANDELA<sup>82</sup>, inhibiría directamente a la insulina, o en fin, por otras modificaciones metabólicas como las expuestas por SOSKIN y LEVINE. El hecho verdaderamente importante, y sobre el que no existe disparidad de opinión, es la necesaria presencia de insulina para que la STH produzca retención nitrogenada, hasta el punto de que la insulina pudiera considerarse, en este aspecto, casi tan esencial como la STH para el crecimiento. El mayor auge que al papel de la insulina se le concede en este proceso acaba de recibir un nuevo impulso con las experiencias de SALTER y BEST<sup>83</sup>, en que se demuestra cómo la protamin-zinc-insulina es capaz de hacer crecer a la rata hipofisectomizada—si bien no en la proporción en que lo realiza en los mismos animales la STH—, mientras que en la rata hipofisectomizada y pancreatectomizada la STH no sólo no provoca crecimiento, sino que éste se hace negativo: es decir, que si bien la insulina puede estimular crecimiento en el animal sin hipófisis, la STH no puede hacerlo sin insulina. Esto abre el interrogante de que hasta qué punto un cierto déficit de insulina no podría ser más responsable que la propia hormona del crecimiento en la génesis de ciertos enanismos que hasta el momento se han considerado de naturaleza pituitaria y abriga la hipótesis de YOUNG<sup>84</sup>, que últimamente ha expresado su creencia de que la acción promotora de crecimiento de la STH depende, en parte al menos, de su poder de producir insulina extra.

\* \* \*

En el infantilismo hipofisario de la clínica humana hallamos una correspondencia casi completa con lo visto en el animal hipofisectomizado. Como en éste—con la debida proporción en el tiempo y ritmo de crecimiento que se hace ostensible en las curvas de BRODY—, el retraso corporal no se manifiesta durante los primeros años, y cuando ya se patentiza se puede comprobar una falta de crecimiento en longitud y maduración de los huesos con persistencia del cartilago epifisario. Hay, sin embargo, un par de observaciones en la literatura recogida por HORSTMANN<sup>85</sup> de enanos, que alcanzaron una edad avanzada, en los que se encontró cerrado; esto es interesante, porque probaría, de confirmarse con rigor en mayor número, que el cierre de dicho cartilago puede tener lugar en ausencia o en disminución de la acción pituitaria. Es un enanismo “proporcionado”—ninguno en realidad lo es auténticamente—en el que por los rasgos clínicos y pruebas oportunas de laboratorio es posible rastrear los signos de insuficiencia gonadal y tiroidea que lo cortejan (\*). De todos ellos, los de mayor relieve son los correspondientes a la falta de desarrollo sexual, tanto en los caracteres primarios—criptorquidia, fi-

mosis, hipoplasia del pene, infantilismo vaginal, etcétera—como en los secundarios—vello sexual, voz, morfología corporal, mamas, etc.—, por lo que la frase con la que BRISSAUD describió este enanismo —“le fruit est mur, mais c'est un petit fruit”—, con olvido de este retraso gonadal, resulta inadecuada. Si el déficit tiroideo es más acusado, se dibujaría el síndrome del infantilismo tiro-pituitario de LE MARQUAND y TOZER<sup>86</sup>, simple variante del anterior. El hecho de que la STH se haya mostrado hasta ahora ineficaz en estos casos, como hemos comentado, así como el más importante de que en algunos se haya verificado que la hipófisis estaba intacta<sup>87</sup> y<sup>88</sup>, han conducido a algunos autores a dudar de la directa responsabilidad de dicha glándula en la génesis del trastorno, por lo menos en todos estos tipos de infantilismo “hipofisario”. HORSTMANN<sup>89</sup>, por ejemplo, basado en el control anatomopatológico de la mayoría de los casos publicados y en los de su propia experiencia, mantiene la opinión de que, en general, es muy problemático para ellos su origen pituitario. Aunque no puede negarse que el examen histopatológico—con las técnicas que hasta hace unos años se ha dispuesto—puede ser demasiado groso para “certificar” el estado funcional de un par de quima glandular y que las más sutiles pruebas bioquímicas que rápidamente van enriqueciendo nuestros recursos de exploración endocrina pueden mostrar una deficiencia de actividad en un órgano que antes considerábamos en plena aptitud funcional, no por ello dejan de ofrecer los argumentos antes apuntados un punto de reflexión para indagaciones posteriores y sugerir que uno de los cauces podría ser comprobar la capacidad total—no simplemente la requerida para impedir una diabetes—de la función endocrina pancreática, según los resultados experimentales que antes hemos referido.

La fisiopatología del gigantismo pituitario—del que existen muy pocos ejemplos auténticos que hayan sido bien estudiados en la clínica humana, como el famoso de ALTON, el de HURXTHAL, etc.—sería equiparable al conseguido en la rata hipofisectomizada y tratada con STH, pues se acompaña también de un déficit gonadal y tiroideo, con maduración del hueso muy lenta, lo que permite, junto con la persistencia de la estimulación somatogénica, el crecimiento longitudinal exagerado; sin embargo, si el paciente vive mucho, la morfología corporal se altera, porque las placas epifisarias cierran al fin, mientras que la aposición en la superficie del hueso continúa: el gigante hipofisario más viejo tiene siempre alguna característica acromegálica (WEISSMAN<sup>90</sup>). Un rasgo muy característico de estos individuos sería el gran desarrollo de los senos craneales, sobre el que MARAÑÓN ha insistido de una manera especial; ya ERDHEIM<sup>90</sup> y CORYN<sup>91</sup> hicieron notar que en los estados hiperpituitarios aumentaba el desarrollo del hueso esponjoso y la pneumatización de aquellos que ya normalmente lo exhibían.

Más frecuente es el hiperpituitarismo juvenil, descrito por LE MARQUAND y TOZER, especie de gigantismo transitorio con no rara asociación de osteopatías—enfermedad de Perthes, Kahler o Schlatter—, que cae dentro de ese concepto de cronopatías sugerido por MARAÑÓN, y en el que cabe pensar si esta disregulación del crecimiento sería por un intempestivo estímulo de la STH, declinante luego, o por una receptividad aumentada, pero relativa, es decir, sólo en el tiempo de los cartílagos epifisarios.

(\*) Son muy raros los casos descritos de enanismo con defecto selectivo del factor de crecimiento: el de HEWER (citado por D. HUBBLE, *Lancet*, 1, 1.123, 1952) por ejemplo, con casi total ausencia de eosinófilos en su hipófisis.

**Tiroides.**—Dentro de la constelación endocrina es el tiroides el que sigue en importancia a la hipófisis en la regulación del crecimiento. En las mismas experiencias antes aludidas del grupo de EVANS se pudo ver que en la rata tiroidectomizada se inhibía—igual que en la hipofisectomizada—el crecimiento longitudinal y maduración de los huesos sin cesar del todo, pero que administrando entonces STH se reanudaba el crecimiento en longitud, aunque no la maduración, que exigía también la de tiroxina; ésta sola, por otra parte, únicamente conseguía en el mismo animal tiroidectomizado restablecer el proceso de maduración, pero sin influir el crecimiento. Esto parece ser una contraprueba más de que el crecimiento en longitud es efecto directo de la STH y la maduración del tiroides; de otras investigaciones<sup>92</sup> se deduce que ambas hormonas actúan sinérgicamente o que la tiroxina tiene un efecto sensibilizante para la STH en el desarrollo de las placas epifisarias (test de la tibia). Pero aun si nos atenemos al esquema de acción hormonal propuesto—STH = crecimiento longitudinal del hueso; tiroxina = maduración del mismo—, es posible hallar una justificación al hecho de que la tiroidectomía simple suprime el crecimiento longitudinal en la rata, gracias a las observaciones de ZECKER y sus colaboradores<sup>93</sup>—1935—, que comprobaron en la hipófisis de este animal tiroidectomizado unas alteraciones morfológicas similares a la llamada hipófisis de castración, es decir, la aparición de unas células claras, en anillo de sello, con disminución de las eosinófilas, en las que se supone se elabora la hormona del crecimiento. Este hallazgo no parece haberse repetido en la especie humana, en la que además el efecto de maduración de la hormona tiroidea no es desde luego tan manifiesto como en los animales, aunque no deje de traslucirse (la llamada epífisis punteada de Wilkins en los defectos hipotiroides).

En consonancia con lo visto en la rata tiroidectomizada, el déficit de esta glándula en el hombre origina un retraso del crecimiento e inhibición de maduración de los huesos. Esto es lo que vemos en el nanismo o infantilismo tiroideo, bien en su forma infantil, en que la deficiencia radica desde el nacimiento, bien en la juvenil o tipo Brissaud, en que se acusa en edad algo más tardía. El retraso afecta también a la inteligencia y al desarrollo sexual, pero sobre todo a la primera, ya que la vida sexual, aunque tardía y de vivacidad muy reducida, puede en ocasiones permitir la concepción y una fertilidad limitada. Es interesante, porque apoya la interpretación patogénica antes apuntada, que la administración de tiroxina, aun siendo precoz y en dosis óptima, no impide que la talla final sea siempre más corta, en similitud con lo visto en la rata tiroidectomizada y tratada.

Muy afin es el cretinismo, de fisiopatología más compleja sin embargo. La insuficiencia tiroidea es aquí prenatal y condicionada por la deficiencia yódica dominante, a las que habría que añadir otras de orden higiénico y alimenticio. Este déficit funcional tiroideo en la vida embrionaria originaría una perturbación en el desarrollo de las otras glándulas incretoras y de los tejidos efectores, lo que justifica las diferencias que en cuanto al crecimiento orgánico y respuesta terapéutica lo separan del hipotiroidismo infantil. Para el cretinismo esporádico con bocio el defecto no radicaría en la falta

del aporte del yodo, sino en un trastorno en la elaboración hormonal de la glándula<sup>94</sup>.

Extraordinariamente rara es la tireotoxicosis infantil, pero cuando ocurre motiva un exagerado crecimiento longitudinal de los huesos, siempre que los síntomas tóxicos no sean muy acusados (caso de KENNEDY<sup>95</sup>, por ejemplo). Se ha dudado si al mismo tiempo la maduración del hueso se acelera; según REILLY<sup>96</sup>—que tuvo ocasión de examinar 44 niños afectados de este proceso—, esto es lo que en realidad sucede, de tal modo que la edad ósea es de dos a tres años más avanzada de lo que corresponde a la edad del niño.

**Gonadas.**—La experimentación animal es contradictoria en cuanto a la acción de las gonadas sobre el desarrollo estatural. Histológicamente, la castración va seguida de una hiperplasia e hipertrofia del cartilago epifisario, con retraso del proceso de absorción y cierre del mismo. Sin embargo, TURNER y sus colaboradores<sup>97</sup> observaron que la castración en las ratas no inhibe el crecimiento, pero en otros animales se ha descrito retraso de la maduración ósea y del crecimiento en longitud<sup>98</sup>.

Los resultados conseguidos con la administración hormonal tampoco son concluyentes. Así, con los andrógenos, en la rata intacta, TURNER y sus colaboradores<sup>97</sup> no registraron efecto alguno, ni SIMPSON<sup>99</sup> con los suyos en el animal hipofisectomizado o castrado. Mas, por otro lado, existe un grupo de observaciones<sup>100, 101 y 102</sup> que aseguran para testosterona y metiltestosterona una acción positiva sobre el crecimiento longitudinal del hueso, con aumento de peso y retención de N, y que este efecto anabólico proteico se consigue tanto en animales normales, castrados o adrenalectomizados, como en la rata hipofisectomizada<sup>103</sup>—en oposición a los resultados de SIMPSON—, por lo que debe concluirse que esta acción es directa y no, como supuso SIMPSON, con el concurso hipofisario. Pero es preciso añadir que el efecto depende de las dosis empleadas: son las dosis pequeñas las que pueden estimular el crecimiento; las grandes, al contrario, inhibirlo, provocando prematura madurez y soldadura de las epífisis. Similares observaciones se han verificado en el hombre, la mayoría en pacientes eunucoides; una de las más interesantes por su rigor es la llevada a cabo por SHELTON y cols.<sup>104</sup> en cuatro parejas de gemelos prematuros, en los que un niño de cada par sirvió como testigo: todos los tratados con metiltestosterona mostraron un desarrollo somático más favorable e igual resultado se obtuvo en un lote de 74 prematuros, de los que 20 se utilizaron como control, administrándoseles a los restantes propionato o metiltestosterona.

Los ensayos animales con estrógenos, aunque también variables según la especie elegida, parecen permitir una conclusión más concordante: en la rata se ha visto que inhibe la reabsorción del cartilago, interfiriendo de este modo la osificación endocondral<sup>105</sup>; en otras especies se suprime la proliferación del cartilago epifisario y la formación de nuevo hueso. En definitiva, el crecimiento del hueso padece.

La experiencia clínica es unánime, sin embargo, en considerar que el déficit gonadal origina un trastorno del crecimiento por persistencia—sin osificación—de los cartilagos epifisarios. Tal es el caso del eunuquismo, o castración, aunque las observaciones de WAGENSEIL<sup>106</sup> en los eunucos del Sudán y Abi-



sinia demostraran que la talla puede ser normal. El dato más saliente en este aspecto es el extraordinario crecimiento longitudinal de los miembros, con mayor envergadura que la talla; si se sigue el crecimiento de estos sujetos se ve que en realidad no hay estirón puberal (CROOKE<sup>105</sup>), pues aquél es continuo por el defecto de maduración del hueso. Lo mismo puede decirse del eunucidismo—o déficit gonadal, sin castración—. Tanto en uno como en otro, no hay que decirlo, hay una falta o retraso considerable del desarrollo sexual, y es claro que estos efectos sobre el crecimiento sólo tienen lugar si el déficit gonadal se instala antes de haberse cumplido definitivamente el cierre epifisario.

El síndrome que describiera TURNER en 1938<sup>107</sup>—infantilismo, pterigium colli y cubitus valgus—, en el que más tarde se comprobaría la agenesia ovárica<sup>108</sup>, no parece tampoco ser una excepción a este comportamiento del esqueleto en el déficit gonadal, pues la cortedad de la talla que exhiben estas mujeres—que nunca es pronunciada—se estima debida a una anomalía congénita e independiente de la falta gonadal<sup>109</sup>, es decir, de idéntica etiología a los otros elementos principales del síndrome. La presencia de un aumento de gonadotrofinas en la orina excluye por otra parte su origen pituitario, como erróneamente sugirió TURNER en su descripción original; y algún caso descrito con talla alta<sup>110</sup> es otra razón más que arguye en contra de un déficit de la STH. No falta sin embargo algún autor, como CROOKE<sup>105</sup>, que ligan el retraso estatural, manifestado sólo a partir de la pubertad, con el trastorno endocrino derivado de la agenesia ovárica, suponiendo que la insuficiencia gonadal determinaría que falte el estirón puberal, aunque no sería suficiente para impedir la maduración ósea, de donde la corta talla final. Es un síndrome exclusivo de la mujer; pero recientemente se ha descrito algún caso también en el hombre<sup>111</sup>, en que se darían, junto a los rasgos del llamado síndrome de Klinefelter-Reifenstein-Albright, o muy semejantes—azoospermia, tests pequeños, gonadotrofinas altas y ginecomastia—, las alteraciones esqueléticas y brevedad de la talla propias del de TURNER.

**Adrenales.**—Los datos que hoy poseemos nos permiten afirmar que las adrenales no son indispensables para el crecimiento. La adrenalectomía en las ratas produce, es verdad, una inhibición del mismo en estos animales, pero el crecimiento continúa si se les da simplemente cloruro sódico<sup>90</sup>. Sin embargo, esto no quiere decir que la secreción de las hormonas corticales no pueda ejercer una influencia sobre este proceso; así en la rata intacta tratada con ACTH se origina un enanismo por retardo de la condrogénesis o osteogénesis (BECK, SIMPSON, LI y EVANS (1944)<sup>112</sup>, y similar efecto se observa con la administración de la hormona adrenocortical (SIMPSON, ASLING y EVANS (1950)<sup>48</sup>). La correspondencia clínica de esto último la hallaríamos en los raros casos de síndrome de Cushing infantil, que siguieron un curso crónico, y en que se pudo patentizar un retraso estatural con producción excesiva de 11-hidroxycorticoides<sup>105</sup>. Por otra parte, las observaciones de SILVERMAN, DAY y LODGE<sup>113</sup> en niños prematuros tratados con ACTH por fibroplasia retrolental, y las de WILKINS y sus cols.<sup>114</sup> con cortisona en la pubertad precoz y pseudohermafroditismo, han demostrado que los glucocorticoides en dosis elevadas y administrados con cierta constan-

cia pueden originar idéntico retraso del crecimiento.

La pubertad precoz y tardía, aunque constituyen un aspecto muy importante de los trastornos del crecimiento en sentido amplio, corresponden más bien a la fisiopatología del desarrollo sexual, por lo que no nos ocuparemos aquí de ellos.

**Timo y crecimiento.**—La participación del timo en el crecimiento es puramente pasiva. No existe ninguna prueba experimental objetiva que asegure a este órgano una función endocrina, pues ni la pretendida hormona de ASHNER, ni las más recientes experiencias de BOMSKOW, recibieron posterior confirmación. Sólo existe el dato anatomoclínico, a que ya antes hicimos referencia, de que su aumento de volumen es hasta cierto punto paralelo al crecimiento y que involuciona en la pubertad, observación que ha dado pie a esta línea de investigación fallida. PENDE, el endocrinólogo italiano, defiende no obstante la realidad de una acción endocrina tímica que en su hiperfunción daría lugar al síndrome por él descrito como hipertímico constitucional<sup>115</sup>, con aumento discreto de la talla, hipoplasia gonadal y estado tímico-linfático, pero que puede interpretarse fisiopatológicamente según MARAÑÓN—más de acuerdo con la ortodoxia de nuestros conocimientos endocrinológicos actuales—como un caso más de hipogonadismo con retraso puberal e hiperplasia tímico-linfática.

**Hipotálamo, órgano epifisario y crecimiento.**—Las alteraciones de los centros diencefálicos, si bien pueden ser origen de trastornos en el desarrollo sexual, no parece que lo sean del crecimiento. HOUSSAY (hijo)<sup>116</sup>, en efecto, como resultado de sus experiencias en el perro y la rata, niega que estos centros puedan tener alguna influencia directa sobre dicho proceso, mientras que sí parece probable sobre el desarrollo sexual, como parece deducirse de los trabajos de BUSTAMANTE y SPATZ, y es patrimonio de observación clínica en las meningitis basillares, encefalitis, hidrocefalo, etc. Tampoco WEDLER<sup>117</sup> ha podido atestiguar una perturbación del crecimiento en sus traumatizados craneales de la última guerra mundial.

La conclusión de WEINBERGER y GRANT<sup>118</sup> sobre los tumores de la región epifisaria con pubertad precoz, basada en un examen de la casuística universal y aportación de un caso propio cuidadosamente estudiado, es que el trastorno del desarrollo sexual que puede presentarse en estas circunstancias se debe a la destrucción del hipotálamo posterior y no al cese de una acción inhibitoria ejercida por la "glándula pineal" sobre aquél, ya que en todos ellos el tumor había afectado dicha parte del diencefalo y por otro lado no pudieron recoger ninguna experiencia inequívoca que asegurase al cuerpo pineal una secreción endocrina. Por consiguiente, lo afirmado anteriormente en este aspecto sobre el hipotálamo podría suscribirse para los tumores de la región pineal y rechazar para la epífisis todo influjo directo sobre el crecimiento; la observación de MARTIN y DAVIS<sup>119</sup> que con lesiones estereotáxicas muy selectivas de la pineal lograron provocar en animales machos inmaduros la aparición de la pubertad y un aumento manifiesto de la talla, queda como una experiencia aislada que mientras no reúna a su favor otro apoyo de la investigación no es capaz de conmover el punto de vista sustentado.

C) *Trastornos del crecimiento por déficit: factor nutritivo y metabólico.*

I. Desde un punto de vista material, el crecimiento puede definirse como un proceso anabólico de nuevo tejido protoplásmico que supera al catabolismo. Esto quiere decir que para que aquél se efectúe se precisa del aporte de un material plástico y que en su defecto deberá ocurrir algún trastorno de dicho proceso. Vamos a examinar rápidamente este aspecto, pero conviene recordar, antes de hacerlo, que entre este factor nutritivo-metabólico y los que acabamos de estudiar existen íntimas relaciones—interrelación entre los principios inmediatos y las vitaminas y entre éstos y las hormonas—que en último término se anudan en un nivel enzimático, pues las hormonas pueden ser concebidas como “un mecanismo regulador para la coordinación de los enzimas tisulares preexistentes” (SOSKIN y LEVINE<sup>120</sup>).

La necesidad de proteínas es básica para el crecimiento. Estas sustancias son los componentes esenciales del protoplasma y núcleo celular, y cada especie animal construye su propia proteína específica a partir de las unidades elementales de aminoácidos que suministra la dieta. Ahora bien, como se sabe desde las experiencias fundamentales de ROSE en la rata blanca, prosiguiendo anteriores de OSBORNE, MENDEL y HOPKINS, es preciso que este aporte de aminoácidos—producto de la hidrólisis enzimática de las proteínas en el tubo intestinal—sea en una cierta cantidad y calidad, es decir, que suministre además un cierto número de naturaleza química determinada, los que llamó ROSE aminoácidos indispensables, pues sin el concurso de ambos requisitos el crecimiento del animal padecía. Por ejemplo, en las experiencias de ROSE se observa que si se da una mezcla de aminoácidos que contiene sólo el 11 por 100 de estos aminoácidos indispensables, el crecimiento del animal es normal, mientras que si la proporción de éstos en la dieta alcanza únicamente el 5,8 por 100 el crecimiento es muy lento.

Aunque faltan estudios completos, se presume que las conclusiones de estas experiencias de ROSE son aplicables, en su generalidad, a la especie humana, en la que últimamente se han verificado experimentos parecidos—trabajos de ROSE y ALBANESE y su escuela<sup>121</sup> con supresión de lisina, triptófano y arginina; trabajos posteriores del propio ROSE y colaboradores<sup>122</sup> con la valina, metionina, treonina, leucina, isoleucina y fenilalanina—, si bien en adultos, por lo que no nos interesan de una manera directa. En cuanto a la función de estos aminoácidos esenciales, aparte de la formación de nuevo protoplasma, debe hallarse ligada a la síntesis de productos de marcada jerarquía biológica en el organismo: así la fenilalanina para la formación de adrenalina y tiroxina, la histidina para la histamina, la metionina como precursor de la cistina, en la elaboración de la insulina y como donador de metilos, etc. Las investigaciones llevadas a cabo en diferentes especies biológicas en los últimos años han mostrado cómo el intercambio de aminoácidos se halla incrementado durante el proceso de crecimiento<sup>123</sup> y cómo éste condiciona una retención selectiva de ciertos aminoácidos, cuya concentración a nivel de las membranas celulares—expresión de una actividad biológica de las mismas—es tanto más intensa cuanto mayor es el ritmo de crecimiento<sup>124</sup>, todo lo cual

ilumina de modo más íntimo la necesidad fundamental de estos cuerpos en dicho proceso. Parece lógico—de acuerdo además con la evidencia clínica—que estas particularidades del metabolismo aminoácido, puestas de manifiesto en la experimentación animal, puedan postularse también para el organismo humano, en el que se ha ofrecido algún que otro dato de esta índole que las confirman; así, por ejemplo, CHRISTENSEN y STREICHER<sup>125</sup> han visto que el nivel de aminoácidos en la sangre del cordón umbilical es de una y media a dos veces mayor que en el plasma materno. Y para terminar, es preciso añadir—una reciente experiencia de HOFFMAN y McNEIL<sup>126</sup> lo ha probado por vez primera en el hombre de forma cuantitativa—que para la obtención de un equilibrio nitrogenado no basta que el organismo disponga de los aminoácidos indispensables en las cantidades mínimas requeridas según el patrón de ROSE, sino que es necesario además el aporte de una cantidad total determinada de nitrógeno—que puede ser suplementada con un aminoácido sencillo y no indispensable, como la glicina—para que el balance se haga positivo. Se comprende que este otro factor limitante que margina los requerimientos mínimos proteicos—la cantidad total de nitrógeno aminoácido disponible—debe estar incrementado durante el período de crecimiento.

Lo que podemos decir clínicamente es que las necesidades proteicas son mucho mayores mientras se verifica este proceso, de modo aproximado cuatro veces mayor por unidad de peso durante los tres primeros años de la vida, y el doble de las del adulto referido a la misma unidad hasta la adolescencia, según apreciación de LEWIS<sup>127</sup> (valores muy parecidos obtuvieron HOLT y FALES<sup>128</sup>), y que como ha mostrado STEARNS<sup>129</sup>, en lactantes con diferentes tipos de leche, la curva de retención del nitrógeno tiene un gradiente tanto más cuanto mayor es la ingestión proteica realizada.

No obstante lo dicho, es difícil presentar un solo ejemplo de retraso de crecimiento condicionado únicamente por una carencia proteica, ya que en la práctica la carencia nutritiva suele ser más global y compleja. Quizá pudiera serlo el síndrome conocido con el nombre de Debré-De Toni-Fanconi—forma de insuficiencia de los túbulos renales proximales, con defecto de reabsorción de aminoácidos, glucosa y fosforilasa, con trastorno también de la función ácido-base renal—, para el que FANCONI<sup>130</sup> supone, precisamente, que sería esta aminoaciduria la responsable del enanismo que la acompaña, originando un disturbio del metabolismo proteico que repercutiría en la formación de la matriz orgánica del hueso, pero el trastorno iónico-mineral que en él se produce no queda absuelto del todo.

Las grasas no tienen un papel demostrado en el proceso del crecimiento, y otro tanto cabe decir de los hidratos de carbono, si no es por una acción indirecta de ahorro proteico. Sin embargo, se conoce un tipo de infantilismo en que la utilización de los hidrocarbonados se halla perturbada: es la enfermedad de Gierke o de atesoramiento glucogénico, que probablemente corresponde a la descrita por los clínicos franceses del siglo pasado como infantilismo hepático. Los datos bioquímicos que definen esta perturbación son, en esencia, el almacenamiento de glucógeno en el hígado, con dificultad de su movilización, y la hipoglucemia en ayunas con cetonuria, consecuencia de aquélla, de modo que podría pensarse que el retardo de crecimiento, que siempre es



muy evidente, fuese motivado por dicho trastorno metabólico, para el que se ha supuesto como causa un defecto enzimático congénito—disminución de la fosfatasa alcalina del hígado (THANNHAUSER), indispensable para el proceso de glucogenolisis, o dificultad del fermento para ponerse en contacto con su sustrato, según la hipótesis de LESER, que admite una separación de ambos en el interior de la célula—. Pero los rasgos clínicos de tales niños, con su hábito pastoso, que recuerda el de la distrofia adiposo-genital, como ya hicieron hincapié BIEDERMANN y HERT<sup>131</sup> y los de infantilismo hipofisario que ha señalado JIMÉNEZ DÍAZ<sup>132</sup>, inclinan a estos autores a pensar que la raíz del infantilismo y del disturbio metabólico sea un déficit funcional del lóbulo anterior de la hipófisis. El profesor español halla nuevos argumentos en los trabajos de los CORI—ya antes citados—, según los cuales la acción de la hormona contrainsular—posiblemente identificable con la del crecimiento—se verificaría frenando el proceso de fosfomutación de la hexoquinasa, paso obligado en la utilización periférica del azúcar por los tejidos, que por el contrario activaría la insulina; al faltar la hormona contrainsular, y por consiguiente el freno en esta utilización, se perdería un estímulo para la movilización del glucógeno que se atesoraría en el hígado. ULSTROM y cols.<sup>133</sup> han comprobado recientemente en una niña de veinte meses afecta de esta enfermedad la ausencia de la normal hiperglucemia que produce el factor hiperglucemiante-glucogenolítico extraído de la insulina (Glucagón) aun en dosis cinco veces superior a la que la induce en un sujeto control, lo que abre otra interesante perspectiva patogénica que encadenaría a través del sistema "lob. ant. hipof. (hormona del crecimiento) → células alfa o de islotes pancreáticos (Glucagón) → tesaurosismos glucogénica hepática" el defecto de crecimiento y el trastorno hidrocarbonado. Sea cual fuere en definitiva la razón de la perturbación metabólica, si alguna de las hipótesis apuntadas o la anormal estructura del glucógeno hepático<sup>134</sup> u otra aún desconocida, lo probable de todos modos es que el retraso de crecimiento tiene un origen hipofisario, como también sustenta MARAÑÓN<sup>30</sup>.

Los hidrocarbonados y las grasas, como decíamos, contribuyen indirectamente al crecimiento por una acción de ahorro proteico y elevando el valor calórico total de la dieta. Que esto último es una condición precisa—un nivel determinado calórico total—, no parece que pueda dudarse. TALBOT y colaboradores<sup>135</sup>, en una investigación realizada sobre este aspecto en 100 niños anormalmente bajos, pudo comprobar que aunque la ingestión proteica era adecuada la cuota calórica total era insuficiente; igual experiencia obtuvieron FRIED y MEYER<sup>136</sup> en el examen de los niños de una institución, y CLEMENTS<sup>137</sup> acaba de mostrarnos que la diferencia en el ritmo de crecimiento observado entre los niños de las clases pobres y el de las más socialmente privilegiadas de Escocia e Inglaterra, a favor de las segundas, que ha ido paulatinamente disminuyendo en el curso de los años y que puede atribuirse a la mejoría en la alimentación global (que en este sentido casi las ha nivelado), sólo se ha visto interrumpido durante los calamitosos de la primera y segunda guerra mundial. Además, en una alimentación insuficiente, aun sin déficit vitamínico, se producen alteraciones funcionales endocrinas secundarias que a su vez pueden acentuar un trastor-

no en el crecimiento, ya iniciado por aquélla. Para la hipófisis esto parece un hecho probado; tenemos, en efecto, una serie de testimonios, experimentales y clínicos, que afirman esta creencia: en las ratas, tanto machos como hembras, uno de los primeros efectos de una dieta inadecuada es la disminución de las gonadotrofinas<sup>138</sup>, pero también se produce un descenso en la formación de hormona del crecimiento<sup>139</sup> y de la tirotrópica<sup>140</sup>, y en fin, según la interesante experiencia de CORDON y sus cols.<sup>141</sup> no sólo hay déficit de STH, sino que también la respuesta de los tejidos frente a la misma es menor, como si para una cuantía determinada de STH endógeno el ritmo de crecimiento dependiera de la proteína exógena que se da con la dieta. Similares observaciones se han recogido en la clínica humana, sobre todo en los campos de concentración de la última guerra mundial, entre las que destacan los signos de insuficiencia gonadal en ambos sexos (SYDENHAN<sup>142</sup>, JACOBS<sup>143</sup>, PER HELWEG-LARSEN y colaboradores<sup>144</sup>, etc.), que han sido atribuidos a un defecto primario de la adenohipófisis, es decir, a un descenso en la producción de las gonadotrofinas, que sería, así, aquella actividad del lóbulo anterior de la hipófisis que en caso de penuria biológica—como la desnutrición—recibiría primero la orden de sacrificio. Se supone que en el ser humano, igual a lo visto en los animales, también padecería la formación de hormona de crecimiento en estas condiciones de hipoalimentación, ya que su déficit coexiste muy a menudo con el de las gonadotropas (HUBBLE<sup>145</sup>), y lo hace además muy verosímil el hecho de que en las autopsias verificadas en estos hipoalimentados crónicos se ha comprobado generalmente un aumento de las células cromóforas del lóbulo anterior hipofisario a expensas de las eosinófilas, aunque este hallazgo no ha sido constante<sup>146</sup>.

II. Calcio y fósforo. Vitamina D y raquitismo. Formas de infantilismo renal e intestinal, probablemente ligadas a un disturbio metabólico de estos minerales.

La síntesis del tejido óseo precisa de minerales. El aumento de la masa mineral total es justamente una de las características del crecimiento y uno de los mejores criterios para saber que se verifica. En condiciones fisiológicas, el organismo necesita sólo de una cantidad relativamente reducida de minerales que en solución iónica tienen una carga positiva (calcio, magnesio, sodio, potasio); la evidencia de que la necesidad es mayor es un índice de un estirón en el crecimiento del esqueleto o de reparación o almacenamiento mineral en el mismo (MACY<sup>147</sup>).

El 90 por 100 del calcio que se retiene de la ingesta se emplea en la construcción del esqueleto y los dientes, y de aquí que los requerimientos de este mineral se hallen incrementados durante la época del crecimiento, lo que ya se pone de manifiesto si se hace un cómputo de la ingestión diaria y la fracción que de ésta es retenida durante los diferentes períodos de la infancia y en la edad adulta (el 19 y el 16 por 100, respectivamente, en cálculo aproximado). De un modo muy demostrativo se reveló la importancia del aporte cálcico diario para el crecimiento en los trabajos de STEARNS<sup>120</sup>, que empleando un tipo de leche de vaca estandarizado pudo verificar cómo el crecimiento lineal de los niños es directamente proporcional al Ca retenido. Esta mineralización del hueso, que ha sido muy bien estudiada por STEARNS, se inicia en

los tres últimos meses de la vida intrauterina, en curva progresivamente ascendente, de tal forma que en el octavo mes el contenido de Ca del feto aún es sólo la mitad del que tendrá al nacer; por esto, el niño prematuro muestra una gran necesidad de Ca y es tan sensible al raquitismo. Por otra parte, las investigaciones de SONTAG<sup>148</sup> en los huesos de los niños y las de MELLANBY<sup>149</sup>, SCHOUR y cols.<sup>150</sup> y SWANSON<sup>151</sup> en los dientes, han probado cuán sensible es el tejido óseo a los trastornos metabólicos del calcio en la época de su formación. En este aspecto, la proporción de Ca y P en la dieta es de importancia decisiva para su absorción y metabolismo: un exceso de P ingerido redundaría en un aumento en la excreción del Ca y al contrario. Además, el 70 por 100 del P retenido se combina con el Ca para la formación del hueso y sólo el 30 por 100 restante se combina con el N para la formación del tejido nervioso, glandular y muscular. Se comprende de todo lo dicho cómo un déficit en la ingesta del Ca o una perturbación de su normal metabolismo pueden ser causa de alteraciones en el crecimiento.

El excelente estudio llevado a cabo en nuestra patria por GRANDE y ROF y sus cols.<sup>152</sup>, ampliado y proseguido en otros aspectos por VIVANCO y los suyos<sup>153</sup>, en determinados grupos de niños de la población hipocalcémica de Madrid parece similar; en efecto, una prueba de la veracidad del primer aserto, ya que si bien la deficiencia alimenticia era más global y el consumo calórico muy por bajo de las necesidades fisiológicas, es el aporte insuficiente de Ca el dato que más destaca en el examen de la dieta consumida y al que se hace más responsable en el retraso corporal y menor edad ósea correspondiente a su edad que tales niños ostentaban, siendo de notar además que el crecimiento lineal esquelético estaba más afectado que el desarrollo de los núcleos de osificación, como si el organismo, en el trance de una deficiencia cálcica exógena, prefiriera sacrificar el crecimiento en longitud para mantener en lo posible una estructura ósea más próxima a lo normal<sup>152</sup>. Todo esto se halla de acuerdo con las experiencias de SHERMANN<sup>154</sup>, en que se mostró cómo el déficit cálcico disminuía la velocidad del crecimiento.

La vitamina D tiene un papel aceptado en la absorción del Ca por la pared intestinal<sup>155</sup>; se duda si influye también en la del P, pero en cambio parece más seguro que facilita su reabsorción por el túbulo renal. Su intervención en la formación del hueso se revela en el raquitismo, que es una de las formas más comunes de retraso del crecimiento. El disturbio de éste descansa fundamentalmente en una alteración estructural del hueso y las lesiones aparecen más activas allí donde el crecimiento es más rápido, es decir, en la unión de las epífisis con las diáfisis de los huesos largos y zonas correspondientes de los planos. Cuando el crecimiento es normal, el cartílago de esta zona crece y prolifera hacia la diáfisis, degenerando en su extremo diafisario simultáneamente antes de ser invadido por los capilares y osteoblastos; la intervención de la vitamina D en este proceso es aumentando el P orgánico del hueso y su conversión en P inorgánico, que en presencia del Ca precipita con éste, con el concurso de los osteoblastos y la fosfatasa de Robinson. En el raquitismo, por el contrario, la degeneración de las columnas celulares del cartílago de crecimiento no tiene lugar ordenadamente y en el momento ade-

cuado su absorción no se realiza, de donde resulta un ensanchamiento de la masa de células cartilaginosas que al ser invadidas por capilares y osteoblastos se destruyen, aunque sin el alineamiento regular que queda normalmente, y permaneciendo algunos restos de tejido cartilaginoso; por otra parte, la actividad de los osteoblastos engendra un tejido osteoide, que no se mineraliza por el disturbio en la deposición del Ca y P, o lo hace incompletamente, originándose así "un hueso orgánico sin hueso inorgánico", desmineralizado, en el que sólo pueden hallarse trabéculas irregulares condro-osteoides. Son justamente estas zonas raquílicas intermedias las responsables de las deformidades que tan típicas son de esta afección: su incurvación por la acción de la gravedad y la fuerza muscular hace que varíe la dirección en el que el hueso se continúa formando, acentuándose así las deformidades con el consiguiente acortamiento estatural. La alteración básica en el raquitismo no es el defecto en la formación del hueso, sino el de su calcificación; las experiencias clásicas de SHIPLEY y HARRIS<sup>156</sup>—sumersión del hueso raquílico en suero sanguíneo normal, con lo que la osificación se restablece—prueban que la acción de la vitamina D en este proceso es la de crear un ambiente mineral adecuado a disposición del hueso que se forma. El raquitismo es también por esto enfermedad exclusiva del período de crecimiento; si éste por otras causas no se verifica o lo hace a un ritmo más lento, el raquitismo no se presenta. Es experiencia común que los niños extremadamente mal nutridos no se afectan de él, porque el crecimiento se ve retrasado por otros factores; por eso el viejo proverbio inglés "No growth, no rickets", ha confirmado su veracidad a través del tiempo.

Ciertas formas de enanismo renal parecen tener también el mismo origen. Así en la insuficiencia glomérulo-tubular crónica con uremia, bien sea debida a una hipogénesis renal con nefritis intersticial secundaria, bien a una nefritis primitiva que se instaura precozmente en la infancia, se origina un trastorno cálcico que en último término es de sentido hipocalcémico. En efecto, la retención de P que la insuficiencia de la función renal produce, aumenta la hiperfosfatemia, que a su vez da lugar a una hipocalcemia—la que no es ajena tampoco la acidosis—, hipocalcemia que evoca una reacción hiperparatiroidea con aumento de la actividad osteoclástica y desmineralización ósea<sup>157</sup>. Y algo semejante en su consecuencia final, aunque con un eslabonamiento fisiopatológico diferente, ocurre en el síndrome de acidosis hiperclorémica, con nefrocalcinosis y raquitismo tardío, descrito por LIGHTWOOD en 1935 y estudiado posteriormente muy bien por ALBRIGHT<sup>158</sup>, en el que se produce una insuficiencia tubular distal—bien por pielonefritis ascendente, según la tesis de ALBRIGHT, bien por lesión sulfamídica, como sostiene GREENSPAN<sup>159</sup>—, insuficiencia tubular que produce un disturbio de la regulación ácido-base renal que trae como corolario una gran pérdida de bases (Ca, Na, K), calciuria y deposición cálcica renal—nefrocalcinosis—, y esta calciuria motiva a su vez hipocalcemia con hiperparatiroidismo reaccional subsiguiente. Debemos dejar consignado, sin embargo, que para alguna de estas formas de infantilismo renal—las que se acompañan de hipogénesis renal, por ejemplo—se ha pensado que tanto la lesión renal como el retraso de crecimiento ten-



gan su causa común en una alteración hipofisaria (MARañÓN<sup>30</sup>, ULLMANN y SCHORR<sup>160</sup>).

Otra forma de infantilismo visceral, el intestinal o celiacua, podría pensarse de primera intención —y así se ha venido admitiendo— que obedeciera igualmente a un trastorno del metabolismo cálcico o mejor de su absorción, ya que la esteatorrea típica de esta afección deja en libertad gran cantidad de ácidos grasos en el medio intestinal, por fermentación de las grasas no absorbidas o vertidas en su luz (JIMÉNEZ DÍAZ)<sup>161</sup>, los que se combinarían con el Ca formando jabones y sustrayéndolo a la absorción, la que además se vería dificultada por el déficit de vitamina D, que como liposoluble también sería mal absorbida. Sin embargo, igual que se ha argumentado para la enfermedad de Gierke, los rasgos clínicos de insuficiencia hipofisaria que cabe señalar en estos niños y el hecho de que en las formas de esprue del adulto—superponibles, salvo el retraso del crecimiento, a la celiacua en su perturbación metabólica—el hábito corporal del enfermo sugiera también un defecto funcional del lóbulo anterior de la hipófisis, inducen a trasladar la responsabilidad de este infantilismo intestinal a una insuficiencia antepituitaria, aunque no se pueda absolver de aquélla totalmente el desarreglo metabólico como en las nefropatías que antes hemos citado. Todas ellas tienen de común, en efecto, un trastorno en la mineralización del hueso, precisamente en la época en que las necesidades de éste en minerales—sobre todo de Ca—están más elevadas por el proceso de crecimiento. En el raquitismo, es la absorción cálcica, y sobre todo el juego de la deposición fósforo-calcio en el hueso lo que se perturba; en las nefropatías, el equilibrio en la excreción de ambos minerales, con sucesivo desnivelamiento de sus constantes hemáticas y movilización excesiva del Ca óseo por reacción hiperparatiroidea; en el intestinal, en fin, la absorción cálcica, aunque el metabolismo del P tampoco queda impune, como parece indicar la hipofosfatemia que BENNET y HUNTER<sup>162</sup> encuentran con regularidad en sus casos. Es presumible que en la enfermedad fibroquística del páncreas, también con esteatorrea, por ausencia o retención por estasis retrógrado de los fermentos pancreáticos<sup>163</sup>, y por un mecanismo parecido al apuntado para la celiacua, pueda perturbarse el proceso de osificación con subsiguiente retraso de la talla; pero en este aspecto faltan hasta el presente estudios clínicos precisos. No debe olvidarse, por último, que aun admitiendo en la etiopatogenia de estos infantilismos viscerales una génesis hipofisaria, el trastorno funcional endocrino puede a su vez ser secundario a la hiponutrición y perturbación metabólica, según las pruebas antes aducidas, o acentuarlo al menos, como nos ha enseñado la triste experiencia de los campos de concentración y hambre colectiva en la pasada guerra mundial.

### III. Posible influencia de otras deficiencias vitamínicas.

Aunque desde las primitivas experiencias de MAC COLLUM se sabe que la vitamina A es indispensable para el crecimiento de ciertos animales—la rata, por ejemplo—, no se conoce ninguna forma clínica de enanismo infantil que sea achacable a esta carencia y otro tanto cabe decir de la B<sub>1</sub> y complejo B, de las que si bien tenemos patentes muestras de su

influencia en el crecimiento de algunos animales y que el déficit de algunas causa trastornos bien conocidos en la especie humana—beriberi, arriboflavinosis, pelagra, etc.—, no se han descrito en cambio para ésta retraso alguno del crecimiento, en su sentido global y estatural, condicionado por la carencia de ellas. De todas formas, aunque sea de una manera indirecta, sería irrazonable negarla, ya que sabemos hasta qué punto intervienen en diferentes sistemas fermentativos que son esenciales para la vida celular, y porque la anorexia y trastornos intestinales que tan frecuentemente y de un modo precoz suelen aparecer en la sintomatología de estas carencias—beriberi, pelagra, arriboflavinosis—deben repercutir en la ingesta calórica total y absorción y aprovechamiento de los alimentos. ROMINGER<sup>164</sup> sostiene recientemente que el déficit de vitamina A en los niños motiva una detención del crecimiento y un estado distrófico que él designa como "Dystrophia alipogenética".

La vitamina B<sub>12</sub> ha sido objeto en este último tiempo de algunos ensayos que tienden a demostrar que es capaz de influir en el crecimiento infantil. Así, WETZEL y sus cols.<sup>165</sup>, por la administración de 10  $\mu$  de B<sub>12</sub> a niños desnutridos con edad comprendida entre cinco y doce años, observaron un manifiesto aumento del desarrollo corporal—controlado mediante su sistema de "canales"—en cinco de ellos, y CHOW<sup>166</sup> un aumento de peso tanto en niños crónicamente desnutridos como normales con dosis de 25  $\mu$  de B<sub>12</sub> prolongadas tres y seis meses, respectivamente; pero DOWNING<sup>167</sup> no pudo probar este efecto en niños prematuros y BENJAMIN y PINIE<sup>168</sup> fueron igualmente incapaces de confirmar los resultados de WETZEL y CHOW en niños desnutridos; será, pues, preciso esperar a más amplios ensayos para decidir este punto, ya que como el mismo CHOW opina sus hallazgos son simplemente sugeridores de experimentación ("merely considered suggestive of trends").

Parece probable, por el contrario, que en las deficiencias muy pronunciadas de vitamina C, si se prolongan suficientemente, el crecimiento se afecte (YOUNG<sup>169</sup>, SPIES y BUTT<sup>170</sup>). La intervención de esta vitamina en el metabolismo de los aminoácidos aromáticos (tirosina, fenilalanina)—que hoy parece asegurada por los trabajos de SHEALOCK y cols.<sup>171</sup>, FISHLEY<sup>172</sup>, MORRIS y cols.<sup>173</sup>, etc.—inclina a YOUNG a pensar que el retraso de crecimiento sería debido a la alteración del metabolismo proteico. Si se añade la acción que ejerce esta vitamina en la formación de la sustancia fundamental intercelular, y que en su defecto los haces colágenos desaparecen y aquélla se convierte en una sustancia de consistencia acuosa, y que aunque dicha alteración se extiende a todos los tejidos es más acusada en los sometidos a más rápido crecimiento, como son los huesos y su matriz orgánica, no puede sorprendernos que tal retraso estatural pueda presentarse. Otras perturbaciones metabólicas presentes también en el escorbuto—descenso de la fosfatasa, esterasa, oxidasas, exigua capacidad de oxidación de la glucosa, defecto de la utilización del Ca, etc.—contribuirían además a justificarlo.

Es casi seguro que aparte de todos los factores dietéticos y metabólicos que en rápido esquema hemos ido señalando como de influyente papel en el crecimiento del organismo humano, existan otros, hoy desconocidos, que la investigación futura se encargará de demostrar. Así parecen sugerirlo las re-

cientes experiencias de YUDKIN<sup>174</sup>, que después de haber comprobado que un suplemento de hígado originaba un mayor crecimiento en ratas bien alimentadas y con una dieta completa de alimentos no purificados, realizó un ensayo similar en un grupo de niños con buen estado de nutrición de unos dos años de edad, a los que administró durante trece semanas un preparado de hígado de buey desecado en forma especial, observando al cabo de este tiempo un aumento de talla estadísticamente significativo. El bajo contenido de  $E_{12}$  de dicho preparado elimina la posibilidad de que tal incremento pudiera deberse a esta vitamina y, según el propio YUDKIN, tampoco es probable que en él haya intervenido el llamado "reproductivo factor R", en que es rico el hígado de ciertos pescados. La naturaleza, pues, de este nuevo estimulante del crecimiento aislado por YUDKIN permanece hasta ahora desconocida.

De todo lo que antecede puede concluirse en la trascendente importancia que una alimentación adecuada ejerce sobre el crecimiento infantil. Aunque la noción no es nueva, sí puede decirse que ha adquirido más viva realidad en los últimos años, y esto tanto por el avance en nuestros conocimientos sobre la nutrición, que ha permitido además ofrecernos testimonios de irrecusable objetividad, como por las desgraciadas experiencias colectivas vividas en muchos países en el pasado decenio. No es, pues, importuno insistir sobre ello, tanto más si se añade que si nos impresiona la detención en el ritmo de crecimiento experimentado por la población infantil de aquellas naciones que se vieron sometidas a una intensa restricción alimenticia durante la pasada guerra mundial<sup>175</sup> y <sup>176</sup>, más aún deben conmovernos aquellas observaciones recogidas entre niños procedentes de comunidades que se vieron libres de este azote, pero en los que igualmente se demuestra cómo una desnutrición crónica, tal vez inaparente, condicionaba un déficit en la velocidad y calidad del crecimiento (SPIES<sup>175</sup>).

## VI

### OTRAS INFLUENCIAS AMBIENTALES O EXÓGENAS NO ALIMENTICIAS.

Es muy empírica la acción que otras influencias exógenas, no nutritivas, pueden tener sobre el crecimiento. Se ha afirmado, por ejemplo, del ejercicio muscular, pero no existen experiencia seria, ni ningún estudio riguroso estadístico que lo confirme, fuera de la acción que como es natural ejerce sobre el crecimiento parcial de este tejido. Y otro tanto puede decirse de la luz y otras influencias meteorológicas. Sin embargo, el acuerdo es común en que todos estos factores no deben dejar de influir, siquiera sea indirectamente—a través de la regulación neurohormonal y nutritivo-metabólica—, sobre aquél, así como que una higiene correcta debe favorecerlo; basta recordar la acción de la luz para la síntesis de la vitamina D por el organismo como ejemplo más indiscutible.

## VII

### ENFERMEDADES CONDICIONADAS POR EL CRECIMIENTO. DIABETES INFANTIL E INFANTILISMO DE MAURIAC.

La patología general del crecimiento plantea todavía un último problema que no queremos eludir

antes de terminar, y es el de si el proceso mismo del crecimiento puede ser una condición para el desarrollo de algunas enfermedades. Ya en la exposición que hemos realizado se ha mencionado alguna, como el raquitismo, que si bien es debido a un déficit de vitamina D, precisa la coparticipación del aumento de necesidades de esta vitamina que el crecimiento implica; pero quizá el ejemplo más interesante sea el de la diabetes infantil, que a su vez puede acompañarse de infantilismo.

Las relaciones patogénicas de la diabetes infantil con el crecimiento cabe examinarlas desde dos puntos de vista: el clínico y el experimental. La clínica proporciona dos hechos de gran interés: I. Que su iniciación coincide con uno de los acmé de crecimiento; así WHITE<sup>177</sup>, la ve desarrollarse entre los tres y seis años y a los doce años, con un máximo de frecuencia para ambos sexos a los doce años—generalmente más precoz para las muchachas (once años) y más tardío para los muchachos (trece años)—; y II. Que la obesidad no parece jugar un papel en su realización, pues sólo el 5 por 100 de estos niños diabéticos eran obesos en el momento de desarrollarse su diabetes. Podría añadirse que el niño diabético, al iniciarse su enfermedad, es alto (WHITE) y tiene un avanzado desarrollo de los huesos<sup>178</sup> y los dientes<sup>179</sup>. Estos hechos inclinan a pensar que la diabetes infantil tiene algo que ver con el proceso de crecimiento, puesto que surge cuando la evolución de éste se intensifica y se presenta con más frecuencia en los que tienen un ritmo más rápido de desarrollo, sin que, por otra parte, la obesidad, circunstancia favorecedora tan común en la diabetes del adulto, pueda inculparse aquí en su patogenia. Lo que conocemos de la experimentación animal corrobora y precisa estas relaciones. Citaremos sólo las de más interés. En 1932, EVANS, con sus colaboradores de California,<sup>180</sup> observó que la administración de extractos antepituitarios estimulantes del crecimiento a cachorros durante un período de seis a nueve meses, conseguía provocar una diabetes al par que el crecimiento se detenía. Casi al mismo tiempo, HOUSSEY y BIASOTTI<sup>181</sup> obtuvieron un efecto similar en animales intactos y parcialmente pancreatectomizados con un extracto crudo hipofisario. Las experiencias de YOUNG<sup>182</sup> durante los años 1936-37 en gatos y perros intactos a los que se inyectaba un extracto hipofisario, consiguieron igualmente provocar un trastorno diabético, siempre que el animal no se hallara en período de crecimiento, pues durante éste sólo se obtuvo una aceleración del mismo. Sin embargo, más tarde, con una administración muy prolongada de extracto hipofisario promotor del crecimiento, logró producir un síndrome diabético también en cachorros, al mismo tiempo que el crecimiento de estos animales se detenía; si entonces se les administraba insulina, éste volvía a reanudarse. La conclusión de YOUNG<sup>84</sup> es que la estimulación del crecimiento provocada por dichos extractos hipofisarios sólo es posible mediante una insulina "extra" fabricada por el propio organismo, o sea que durante el crecimiento acelerado se precisa más insulina. Si esta interpretación es justa y puede trasladarse a la diabetes infantil nos ofrecería una fórmula satisfactoria para explicarnos su patogenia y el retraso de desarrollo que a veces la acompaña; el esquema sería: exceso de STH → incapacidad de las células beta de los islotes para una sobreproducción de insulina → diabetes → even-



tualmente enanismo al faltar el efecto anabólico proteico de la STH por insuficiente coparticipación de la insulina. Dentro de esta relación es interesante recordar que la alta mortalidad fetal que presentan las mujeres diabéticas—que estudios recientes comprueban que ocurre ya en embarazos anteriores al desarrollo de su diabetes<sup>183</sup> y <sup>184</sup>—, así como la macrosomía de sus recién nacidos, se ha atribuido al factor hipofisario de crecimiento y no al propio trastorno metabólico diabético como se venía admitiendo. BARNES y sus cols.<sup>186</sup> han conseguido provocar hasta un 100 por 100 de abortos en ratas preñadas a las que se administraba un extracto del lóbulo anterior diabetógeno, lo que parece sustentar experimentalmente dicha opinión, y hace muy poco unos clínicos franceses<sup>187</sup> han perfilado un nuevo síndrome—bautizado como síndrome de Young—con estrecha semejanza a los hechos aludidos, y que se caracterizaría por mujeres de talla exagerada, alta mortalidad fetal o neonatal, macrosomía del recién nacido, obesidad y diabetes, siendo su responsable un exceso de STH. Como la herencia juega un papel indiscutible en la diabetes, no sería ilógico aceptar que aquélla se manifestara en estos casos en una tendencia a la producción excesiva de STH, que con o sin una debilidad congénita de los islotes pancreáticos abocara en los niños más predispuestos al desarrollo de un síndrome diabético, igual que obtuvieron en sus experiencias animales EVANS, HOUSSEY y YOUNG y sus cols.

Sin embargo, por atractivo que sea este modo de pensar, no pueden olvidarse las objeciones que se derivan del resultado de otros investigadores y que fuerzan a considerar como problemáticas algunas de las sugerencias apuntadas. Así, RABEN y WESTERMEYER<sup>69</sup> afirman que con sus extractos hipofisarios sólo han conseguido estimular el crecimiento y nunca un síndrome diabético por duradera que fuese su administración. Pero mayor disparidad de opinión existe en el modo cómo la STH interfiere en el metabolismo hidrocarbonado según se expuso anteriormente: recuérdese la acción frenadora de la hexoquinasa supuesta por los CORI, la que eslabonan el Glucagón como producto de una secreción de las células alfa insulares estimuladas por la STH—Glucagón que según las experiencias de CANDELA<sup>62</sup> no sólo motivaría glucogenolisis, sino también una inhibición del efecto insulina—, la disminución de la secreción insulínica por la STH, que ANDERSON y LONG<sup>188</sup> observaron en sus experimentos de perfusión del páncreas de ratas, etc., todo lo cual obliga a dejar provisionalmente la hipótesis elaborada por YOUNG como susceptible de ulteriores retoques. Pero sean cual fueren estas rectificaciones, los hechos clínicos comentados y el resultado de las experiencias animales parecen autorizarnos a concluir que en la etiología de la diabetes infantil juegan dos factores: uno, genético, que según la estadística de WHITE puede comprobarse en el 20 por 100 de los casos en el momento en que se desarrolla la diabetes y se eleva hasta el 60 por 100 cuando ésta lleva veinte años de evolución, y un segundo, hormonal, una sobreproducción de STH en la etapa del crecimiento, que quizá, a su vez, vendría genéticamente determinado—macrosomía del recién nacido, talla alta de los niños antes del desarrollo de su diabetes, síndrome de Young materno—y que actuaría, sobrepasando su propósito fisiológico, como realizador de la enfermedad. Los eslabones fisiopatológicos por los que este exceso de STH conduce a

la diabetes pueden ser cualquiera de los antes apuntados y que no hay necesidad de repetir, pero en definitiva, de un modo más o menos indirecto, suponen una mayor exigencia de secreción insulínica hasta un límite en que ésta va no es capaz de subvenir a las necesidades metabólicas creadas por el crecimiento y la disregulación hidrocarbonada se desborda en un síndrome diabético.

La diabetes de los niños se acompaña a veces de infantilismo; si el hígado es grande se constituye entonces el síndrome de Mauriac. No existe una opinión unánime sobre su patogenia. Según los datos actuales, el déficit—relativo o absoluto—de insulina lo justificaría, ya que, aun existiendo un exceso de STH, el organismo cesa de crecer y la STH invierte su acción anabólica proteica cuando falta insulina. Si esto es así, sería un caso paradójico de retraso del crecimiento precisamente por un exceso de STH y el empleo más claro en que se revelaría la influencia de la insulina sobre este proceso. Pero la experiencia clínica es que la corrección del síndrome diabético no es suficiente para modificarlo, por lo menos en los casos acusados; se ha pensado que tiene un origen gonadal<sup>189</sup>, una deficiencia androgénica principalmente—que actuaría deprimiendo el anabolismo proteico—, pues el 63 por 100 de estos infantilismos pertenecen al sexo masculino, y la medida terapéutica que se ha mostrado más eficaz es la administración de andrógenos (WHITE). En todo caso, el retraso estatural no parece debido a un defecto de la STH, pues esto no estaría de acuerdo con el aumento de gonadotrofinas que se ha hallado en la mayoría de los casos en que se ha investigado.

## VIII

Hemos visto la multiplicidad de factores que pueden imbricarse en la fisiopatología del crecimiento. No debiera extrañarnos, ya que para asegurar dicho proceso, tan enraizado en la evolución vital, la naturaleza debe haber desplegado casi el mismo celo con que hace posible la existencia misma del organismo. No es sorprendente, por ello, que su impulso inicial sea, como el de la propia vida, genético. Pero esta energía ancestral no bastaría a realizar su cometido si no se viera asistida, casi desde el mismo instante que nace, de una constelación de condiciones que la fomentan y encauzan, por donde resultan éstas tan indispensables como la fuerza primitiva con que se engendró. La Patología del crecimiento, efectivamente, si bien arranca algunas veces de un vicio genético, es en más numerosas ocasiones consecuencia de una mala disposición de estas condiciones o factores que, en normal concurso, garantizan un recto derrotero, pues la multiplicidad de los mismos encierra en sí el peligro de su desproporción. Este desequilibrio es, en ciertos casos, irreparable, sin esperanza de ulterior compensación—como los de raíz genética o embriopática—; otros, los más, con posible corrección en un balance favorable—como los debidos a déficit proteicos, vitamínicos, hormonales, etc.—; gracias a esta circunstancia la talla final del adulto no suele tener desviaciones desmesuradas: los extremos verdaderamente patológicos son en su mayoría los que llevan el sello de la mutación genética o los estigmas de la alteración embriopática.

Es preciso añadir que estos factores no son independientes. Entre ellos existe una interconexión evi-

dente y que motiva que el trastorno de uno repercute casi siempre sobre algún otro o varios. Así, una alimentación insuficiente puede no sólo afectar el normal crecimiento porque éste no disponga de aquellos materiales que le son precisos, sino que además puede deprimir funcionalmente la actividad incretora de la hipófisis; un defecto congénito como la hipogonadismo renal puede dar lugar a una nefritis crónica, que a su vez produce un disturbio metabólico desencadenador de un hiperparatiroidismo reaccional con desmineralización ósea y retraso del crecimiento, etc. Observemos que en algunos de estos casos, como en los dos ejemplos mencionados, parece ocurrir un sacrificio del crecimiento en aras de la supervivencia del organismo ante una circunstancia adversa; si el trance se vence, aquél se reanuda de nuevo, como si superado el asedio ahora pudiese dedicarse libremente a la realización de un fin que no es imprescindible en todo momento. Es decir, cabe suponer que ciertos retrasos del crecimiento son como una adaptación ante una condición desfavorable para la totalidad del organismo, una demora necesaria para salvar un riesgo; y es probable que las pausas y estirones que ya en el desarrollo estatural fisiológico observamos, tenga el mismo significado trascendente y sean sólo expresión alternada de situaciones de agobio y pujanza, normales, en el juego vital entre el ser que se desarrolla y el mundo circundante.

Una contrapartida de este sentido de adaptación serían las enfermedades del crecimiento. Este representa una prueba de capacidad del organismo, requiere un minimum de exigencias, pone a tensión ciertos órganos y equilibrios metabólicos, y si estos resortes funcionales no son suficientemente elásticos aparecerá una situación patológica que ha sido condicionada por aquél. Hemos mostrado un ejemplo típico de ello en la diabetes infantil. Aquí ocurre justamente lo contrario de lo que hemos supuesto cuando hablábamos de detención del crecimiento por adaptación: el impulso por crecer no se doblega, quizá porque es ya anómalamente enérgica la producción de hormona somatotrópica, y el desenlace es el desarrollo de una diabetes como fracaso de una compensación.

En resumen: El crecimiento como proceso intrínsecamente vital y que tiende al desarrollo del máximo de posibilidades biológicas de un organismo se inicia de la misma combinación genética en que el ser se concibe, y en sus primeros estadios es artificiosa toda línea de separación entre vida del embrión y crecimiento de éste; pero conforme se va alcanzando un momento de diferenciación orgánica que permite la supervivencia sin crecimiento—aunque esta supervivencia sea muy limitada en su capacidad biológica—, la función de crecer precisa ser sostenida por los estímulos incretorios del propio organismo y asistida de un material nutritivo procedente del mundo exterior que anteriormente era suministrado por vía placentaria. Desde el instante en que la función de crecer ya no es absolutamente necesaria para que prosiga la vida del organismo, puede establecerse una disociación entre ambos procesos, que unas veces hallará su causa en la misma combinación genética de que arrancó y otras en la inadecuada atmósfera endocrina que debiera fomentarla o regularla o en que el material plástico-energético no es en la cuantía y calidad precisa o falla en algún punto su distribución metabólica. Pero si bien en muchos casos esta perturbación del creci-

miento carece de sentido para un fin biológico, en otros percibimos que es una pausa impuesta por un trance vital, una adaptación en que el crecimiento estatural se sacrifica. Por otra parte, las exigencias funcionales que arrastra consigo el crecimiento pueden ser causa de enfermedad o condición favorecedora para ella.

Constituye así, pues, la Patología del crecimiento un capítulo crucial de la Patología general, pues es una atalaya desde la que el patólogo abarca casi todos sus temas, abstrae conceptos genéricos, se enfrenta con el organismo como totalidad y se siente gravitar hacia uno de los grandes misterios de la vida.

## BIBLIOGRAFÍA

1. COGHILL.—Cit. E. S. RUSSELL en "Finalidad de las actividades orgánicas", Buenos Aires, 1948.
2. DRIESCH, H.—Phylogenie des Organischen, 4 Aufl. Leipzig, 1928.
3. BAUMAN, J. A.—Schweiz. Med. Wschr., 1, 179, 1953.
4. SPEMANN, H.—Naturwiss., 12, 1.092, 1924.
5. PETER, K.—Cit. BUCHNER en Allgemeine Pathologie. München, Berlin, 1950.
6. WASSERMANN.—Cit. BUCHNER en loc. cit.
7. SCHAPER, A. y COHEN, C.—Roux Arch., 19, 348, 1905.
8. DUTSCHAKOFF, V.—Das Aufbau des Geschlechtes beim höheren Wirbeltier. Jena, 1941.
9. BAUD, C. A.—Schweiz. Med. Wschr., 1, 185, 1953.
10. NORRIS, E. H.—Cit. BAUD en loc. cit.
11. DARELOW, A.—Morphol. Jahrbuch, 85, 361, 1941.
12. SCHIEFFERDECKER, R.—Pflugers Arch., 165, 499, 1916.
13. BAUD, C. A., LAVENNE, F. y ROCHE, L.—Arch. Mal. Coeur, 42, 373, 1949.
14. INGELMARK, D. E.—Acta Anat., 6, 113, 1948.
15. BREHMEN, V. L. Van.—Anat. Rec., 113, 179, 1952.
16. BAUD, C. A., MORAND, J. C. y PERNOUX, E.—C. r. Acad. Sci., 233, 276, 1951.
17. SZENT-GYORGYI, A.—Química de la contracción muscular. Madrid, 1952.
18. CASPERSON, T. O.—Cell growth and cell function: a biochemical study. New York, 1950.
19. BRACHET, S.—Les rôles des acides nucléiques dans la vie de la cellule et de l'embryon. Liege, 1952.
20. TONBURY, G.—Schweiz. Med. Wschr., 1, 175, 1953.
21. GREGG, M. M.—Cit. FRIEDBERG, CH. K., en Diseases of the heart. Philadelphia, London, 1951.
22. GODIN, P.—Recherches anthropométriques sur la croissance des diverses parties du corps. Paris, 1935.
23. BROMAN, B., BÄHLBERG, G. y LICHTENSTEIN.—Acta Paediatr., 30, 1, 1942.
24. BRONING, H. y SCHWALBE, E.—Cit. HORSTMANN, P., en 89.
25. SUÁREZ, M.—Crecimiento. Métodos de estudio. Zaragoza, 1953.
26. GROTE, L. R.—Acta Med. Scand. Suppl. 278, 145, 26.
27. BACKMAN, G.—Wachstum und organische Zeit. Leipzig, 1943.
28. BRODY, S.—Science, 67, 43, 1928.
29. ASLING, C. W., WALKER, B. C., SIMPSON, N. E. y EVANS, H. M.—Anat. Rec., 106, 555, 1950.
30. MARAÑÓN, G.—El crecimiento y sus trastornos. Madrid, 1953.
31. VERSCHUR, G. Fr. v.—Dtsch. Med. Wschr., 2, 1.245, 1952.
32. HANHART, E.—Schweiz. Med. Wschr., 1, 198, 1953.
33. MORCH, E.—Cit. HANHART en loc. cit. 32.
34. FERRIER, M., CHONGING, R. y VAN PETERCHEN, J.—Rev. Clin. Esp., 47, 7, 1952.
35. ANCEL.—Cit. FERRIER y cols. en 33.
36. WHASHINGTON, S. A.—Cit. MARAÑÓN en 30.
37. SCHMIDT, E. B. y cols.—Ann. Int. Med., 36, 652, 1952.
38. BENDA, C. E.—Mongolismo y cretinismo. Barcelona, 1954.
39. CANADELL, J. M.—Trastornos del crecimiento y del desarrollo sexual. Barcelona, 1949.
40. MORANT, G. M.—Brit. Med. Bull., 8, 316, 1951.
41. EVANS, H. M. y LONG, S. A.—Anat. Rec., 21, 62, 1921.
42. KEMP, T.—Klin. Wschr., 13, 1.854, 1934.
43. LI, C. H. y EVANS, H. M.—Science, 99, 183, 1944.
44. FISHMAN, J. B., WILHELM, A. E. y RUSSELL, J. A.—Science, 106, 402, 1947.
45. LI, C. H., EVANS, H. M. y SIMPSON, M. E.—Science, 108, 624, 1948.
46. WEISSHECKER.—Deutsch. Med. Wschr., 1, 235, 1953.
47. ERBEHM, S.—Ergebn. d. Allg. Pathologie, 21, 482, 1926.
48. SIMPSON, M. E., ASLING, C. W. y EVANS, H. M.—Yale J. Biol. a Med., 23, 1, 1950-51.
49. SMITH, J.—Journ. Am. Med. Ass., 88, 158, 1927.
50. BEZNAK, M.—J. Physiol., 116, 74, 1952.
51. LI, C. H. y EVANS, H. M.—Recent progress in hormone research, vol. 3, pág. 3. New York, 1948.
52. SOKIN, S. y LEVINE, R.—Progresos de la Endocrinología clínica, pág. 1. Barcelona, 1951.
53. WHITE, A., en pág. 9 de loc. cit. 52.



54. SZEGO, C. M. y WHITE, A.—Endocrinology, 44, 150, 1949.
55. YOUNG.—Cit. SIMPSON, J. L., en Brit. Med. J., 1, 725, 1952.
56. FORSHAM y cols.—Cit. LEWIS y cols. en 57.
57. LEWIS, R. A., KLEIM, R. y WILKINS, L.—J. Clin. Invest., 29, 460, 1950.
58. BARTLETT, P. D. y GABLER, O. M.—Endocrinology, 43, 329, 1948.
59. CARBALLERA, A., ZELRICK, H., MACKENZIE, K. K. y BROWN, J. S. L.—19 Int. Physiol. Congress. Ref. Lancet, 2, 723, 1953.
60. MILMAN, A. E., DE MOOR, P. y LUKENS, F. D. W.—Amer. J. Physiol., 166, 354, 1951.
61. HOUSAY, B. A.—Cit. edit. J. A. M. A., 150, 1.602, 1952.
62. EVANS, H. M., MEYER, K. y SIMPSON, M. E.—Growth and gonad-stimulating hormone of the anterior hypophysis. Berkeley, 1933.
63. YOUNG, F. G.—Lancet, 2, 372, 1937.
64. RICHARDSON, K. C. y YOUNG, F. G.—Lancet, 1.098, 1938.
65. COTES, P. M., REID, E. y YOUNG, F. G.—Nature, 164, 209, 1949.
66. CAMPBELL, J., DAVIDSON, I. W., SNAIR, W. B. y LEI, H. P.—Endocrinology, 46, 273, 1950.
67. HOUSAY, B. A. y ANDERSON, E.—Endocrinology, 45, 627, 1949.
68. DE BODO y cols.—Cit. edit. J. A. M. A., 150, 1.602, 1952.
69. RABEN, U. S. y WESTERMEYER, V. W.—Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 80, 83, 1952.
70. DE BODO y SINKOFF.—Cit. edit. J. A. M. A., 150, 1.602, 1952.
71. CORI.—Cit. YOUNG, F. G., en Lancet, 2, 955, 1948 y 2, 1.167, 1951.
72. LEVINE, R., GOLDSTEIN, M. S., HUDDLESTON y VILEIN, J. D.—Cit. SOKIN, S. y LEVINE, R., en Diseases of Metabolism. G. G. Duncan. III edit. Philadelphia, 1952.
73. STADIE y cols.—J. Biol. Chem., 184, 617, 1950.
74. BURGER, M. y BRANDT.—Z. Exp. Med., 96, 375, 1935.
75. DE LUWE, CHR.—Lancet, 2, 99, 1953.
76. BORSTEN, J., REID, E. y YOUNG, F. G.—Nature, 168, 903, 1951.
77. FOX.—Cit. De DUWE en 75.
78. FERNER, H.—Virchow's Arch., 319, 798, 1951.
79. ELDRICK, H.—Proc. Soc. Exp. Biol. a Med., 82, 76, 1953.
80. STADIE, W. C., HAUSGAARD, N., HILLS, A. G. y MARSH, J. D.—Amer. J. Med. Sci., 218, 265, 1949.
81. OTAWAY, J. H.—Brit. Med. J., 2, 357, 1953.
82. CANDELA, R. J. L.—Libro homenaje prof. HERNANDO, página 453, Madrid (sin fecha).
83. SALTER, J. y BEST, CH. H.—Brit. Med. J., 2, 353, 1953.
84. YOUNG, F. G.—Recent Progress. Hormone Research, 8, 471, 1953.
85. HORSTMANN, J.—Acta Endocrinológica, vol. 3. Suppl. 5, 1949.
86. LE MARQUAND, H. S. y TOZER, F. H. W.—Endocrine disorders in Childhood and Adolescence. London, 1943.
87. FORSTER, O., GAGEL, O. y MAHONEY, W.—Verh. d. D. Gesellsch. f. Inn. Med. 49 Kongress, 165, 1937.
88. GOLDSTEIN, K.—Deutsch. Zeitsch. f. Nervenheilkunde, 103, 225, 1928.
89. WEISSMANN, J. P.—En Progresos de la Endocrinología clínica. SOSKIN, S., pag. 685. Barcelona, 1951.
90. ERDMAN.—Cit. GOLDZIEHER, M., en J. Clin. End., 1, 924, 1941.
91. GORYN, G.—Fresse Méd., 45, 1.582, 1937.
92. SALMON, T.—Endocrinology, 29, 291, 1941.
93. ZEEWKER, I. T., DAVIDSON, L. W., KELLER, T. B. y LIVINGOOD, C. S.—Amer. J. Med. Sci., 190, 145, 1935.
94. A. SANCHEZ AGESTA, E. ORTIZ DE LANDAZURI y J. SILLERO F. de CAÑETE.—Rev. Clin. Esp., 55, 164, 1954.
95. KENNEDY, R. L. J.—Amer. J. Dis. Child., 60, 677, 1940.
96. KELLY, W.—Amer. J. Dis. Child., 60, 79, 1940.
97. TURNER, H. H., LACHMANN, E. y HELBAUM, A. A.—Endocrinology, 29, 425, 1941.
98. GARDNER, W. U. y PFEIFFER, C. A.—Phys. Rec., 23, 139, 1943.
99. SIMPSON, M. E., MARX, W., BECKS, H. y EVANS, H. H.—Endocrinology, 35, 309, 1944.
100. THOMPSON, W. y HECKEL, N.—Journ. Am. Med. Ass., 113, 2.124, 1939.
101. KEYAON, A. T., KNOWLTON, K. y SANDFORD, I.—Ann. Int. Med., 20, 632, 1944.
102. WILKINS, L. y FLEISCHMANN, W.—J. Clin. Endocrinol., 6, 383, 1946.
103. KUPPS, S. S. y PASCHKISS, K. E.—Metabolism, 2, 208, 1953.
104. SHELTON, E. K., VARDEN, A. E. y MARK, J. S.—En Progresos de la Endocrinología clínica. SOSKIN, S., página 650. Barcelona, 1951.
105. CROOKE, A. C.—Schweiz Med. Wschr., 1, 194, 1953.
106. WAGENSEIL.—Cit. CROOKE en 105.
107. TURNER, H. H.—Endocrinology, 23, 566, 1938.
108. VARNER, R. F., KENYAN, A. T. y KOCH, F. C.—J. Clin. Endocrinol., 2, 137, 1942.
109. WILKINS, L. y FLEISCHMANN, W.—J. Clin. Endocrinol., 4, 357, 1944.
110. SCHRELL, A. R.—Cit. SOTTER en Disease of the Endocrine Glands. Philadelphia, 1951.
111. SOUGH-MIRASHAN, R. y JACKSON, W. P. H.—Brit. Med. J., 2, 371, 1953.
112. BECKS, H., SIMPSON, M. E., LI, CH. y EVANS, H. M.—Endocrinology, 34, 305, 1944.
113. SILVERMAN, W. A., BAY, R. L. y LODE, F. C.—Pediatrics, 8, 177, 1951.
114. WILKINS, L., CRIGLER, Jr. J. F., SILVERMAN, J. M., GARDNER, L. J. y MIDGEAN, C. J.—J. Clin. Endocrinol., 12, 277, 1952.
115. ROMERO VELASCO, E.—Rev. Clin. Esp., 29, 1, 1948.
116. HOUSAY, H.—Hipófisis y crecimiento. Buenos Aires, 1947.
117. WEDLER, H. W.—Stammhirn und Innere Erkrankungen. Berlin, 1953.
118. WEINBERGER, L. M. y GRANT, F. C.—Arch. Int. Med., 67, 762, 1941.
119. MARTIN, S. y DAVIS, L.—Arch. Int. Med., 67, 1.119, 1941.
120. SOSKIN, S. y LEVINE, R.—Progresos de la Endocrinología clínica, pag. 1. Barcelona, 1951.
121. HOLT, L. E. Jr. y cols.—Cit. LEWIS, L. H. E. Las proteínas en la nutrición en Tratado de la Nutrición. Simposium del Consejo de Alimentación y Nutrición de la Asoc. Med. Amer., ed. esp. Buenos Aires, 1945.
122. ROSE, W. C. y cols.—Cit. LEWIS, H. E., en loc cit. 121.
123. SCHUBERT, S. y ARMSTRONG, W. B.—J. Biol. Chem., 175, 95, 1948.
124. GALE, E. F. y cols.—Cit. VIVANCO, F., en Rev. Clin. Esp., 51, 139, 1953.
125. CHRISTENSEN, H. N. y STREICHER, J. A.—J. Biol. Chem., 175, 95, 1948.
126. HOFFMAN, W. J. y MCNEIL, G. C.—Nutrition, 44, 123, 1951.
127. LEWIS, H. E.—Las proteínas en la nutrición, loc. cit. en 121.
128. HOLT, L. E. y FALES, H. L.—Cit. WHITE, A., en Diseases of Metabolism, de G. G. DUNCAN, pag. 118. Tercera ed. Philadelphia, 1952.
129. STEARNS, G.—Physiol. Rev., 19, 415, 1939.
130. FANCONI, G. y PRADER, A.—Schweiz. Med. Wschr., 1, 186, 1953.
131. BINDERMANN y HERTZ.—Z. Kinderheilk., 56, 170, 1934 y Deutsch. Arch. Klin. Med., 176, 267, 1934.
132. JIMÉNEZ DÍAZ, C., GARELLY, R., CASTRO MENDOZA, H., MORCILLO, B. y MUNOYERRO, J.—Rev. Clin. Esp., 1, 21, 1940.
133. ULSTROM, R. A., ZIEGLER, M. R., BOEDAN, D. y McQUAWIE, I.—Metabolism, 1, 291, 1952.
134. KIMMELSTIEL.—Cit. STROBE, F., en Trat. de Medicina Interna, de G. V. BERGMANN y STAHLEN, R., t. III, segunda parte, ed. esp. Barcelona, 1943.
135. TALBOT, H. B. y cols.—Cit. KUNDSTADTER, R. H., en Progresos de la Endocrinología clínica, pag. 587. SOSKIN, S. y LEVINE, R. Barcelona, 1951.
136. FRIED, R. y MEYER, M. F.—J. Pediat., 33, 444, 1948.
137. CLEMENTS, E. M. B.—Brit. Med. J., 2, 894, 1953.
138. MADDOCK, W. G. y HELLER, C. G.—Proc. Soc. Exp. Biol. a Med., 66, 596, 1944.
139. LI, C. H., EVANS, H. M. y SIMPSON, M. E.—Endocrinology, 44, 71, 1949.
140. D'ANGELO, S. A.—Endocrinology, 48, 341, 1951.
141. GORDON, G. S., BENNETT, L. L., LI, C. H. y EVANS.—Endocrinology, 42, 153, 1948.
142. SYDENHAM, A.—Brit. Med. J., 2, 152, 1946.
143. JACOBS, E. C.—J. Clin. Endocrinol., 8, 227, 1948.
144. FER HELLWEG-LARSEN, KIELER, J. y THIGSEN, P.—Acta Med. Scand., t. 144. Suppl. 274, pag. 199.
145. HUBBLE, D.—Lancet, 1, 1.123, 1952.
146. UHLINGER, E. y LANY y cols.—Cit. HELLWEG-LARSEN y colaboradores en 144.
147. MACY, I. C.—Los minerales en la nutrición. Simposium del Consejo de Alimentación y Nutrición de la Asoc. Med. Amer., ed. esp., pag. 91. Buenos Aires, 1945.
148. SONTAG, L. W.—Amer. J. Dis. Child., 55, 1.248, 1938.
149. MELLANBY, M.—Cit. MACY en 147.
150. MASSLER, M., SCHOOR, I. y PONCHER, H. G.—Amer. J. Dis. Child., 62, 33, 1941.
151. SWANSON, J. A.—Cit. MACY en 147.
152. GRANDE COVIAN, F. y ROP CARBALLO, J.—Rev. Clin. Esp., 12, 234, 1944 y 12, 87, 1944 y 12, 155, 1944.
153. VIVANCO, F., R. M. NUN, J. L., PERIANES, J., SEGOVIA, J. M., PALACIOS, J. y MERCHANT, H.—Rev. Clin. Esp., 34, 12, 1949.
154. SHERMANN, H. C.—Chemistry of Food and Nutrition. New York, 1937.
155. ORTIZ DE LANDAZURI, E., ESCOBAR DEL REY, F., MORA LARA, R. J., SANCHEZ AGESTA, A., RODRIGUEZ MORENO, F. y MORATA GARCÍA, F.—Rev. Clin. Esp., 55, 5, 1954.
156. SHIPLEY y cols.—Cit. SCHONFELD, H., en Ernährungsglehre, pag. 419. W. Stepp. Berlin, 1939.
157. ALBRIGHT, F. y REIFENSTEIN, E. C.—The parathyroid glands and metabolic bone disease. Baltimore, 1948.
158. ALBRIGHT, F., BURNETT, C. H., PARSON, W., REIFENSTEIN, E. C. y ROSS, A.—Medicine, 25, 399, 1948.
159. GREENSPAN, E. M.—Arch. Int. Med., 83, 271, 1949.
160. UHLMANN, T. y SCHNORR, S.—Ann. Int. Med., 29, 715, 1948.
161. JIMÉNEZ DÍAZ, C., ROMERO, J. M. y MARINA, C.—Rev. Clin. Esp., 49, 367, 1953.
162. BENNET, T. I., HUNTER, D. y WAUGHAN, J. M.—Quart. J. Med., 1, 603, 1932.
163. BODIAN, M.—Fibrocystic disease of the Pancreas. London, 1952.

164. ROMINGER, E.—Deutsch. Med. Wschr., 2, 1.245, 1953.
165. WETZEL.—Cit. YUDKIN en Brit. Med. J., 1, 1.388, 1952.
166. CHOW, B. F.—J. Nutrit., 43, 323, 1951.
167. BOWNING, D. F.—Science, 112, 181, 1950.
168. BENJAMIN, B. y PINIE, G. B.—Lancet, 1, 264, 1952.
169. YOUNG, B.—Journ. Am. Med. Ass., 144, 386, 1950.
170. SPIES, T. B. y BUTTS, H. B., en cap. Vitamins and Avitaminosis, pág. 425, de Diseases of Metabolism, de DUNCAN, G. G., III ed., Philadelphia, 1952.
171. SHEALOCK, R. R., PERKINSON, J. B., JR. y BABINSKI, D. H.—J. Biol. Chem., 140, 151, 1941.
172. FISHER, E. H.—J. Biol. Chem., 172, 155, 1948.
173. MORRIS, J. E., HARPUR, E. R. y GOLDBLOOM, A.—J. Clin. Invest., 29, 325, 1950.
174. YUDKIN, J.—Brit. Med. J., 1, 1.388, 1952.
175. DROESE, W. y ROMINGER, E.—Zeitschrift. Kinderheilk., 67, 615, 1949-50.
176. LAPORTE, M.—Amer. J. Dis. Child., 71, 244, 1946.
177. WHITE, P.—En loc. cit., en 128.
178. BOGAN, I. K. y MORRISON.—Cit. WHITE en loc. cit., en 128.
179. ROBINSON.—Cit. WHITE en loc. cit., en 128.
180. EVANS, H. M., MEYER, K. y SIMPSON, M. E.—Proc. Soc. Exp. Biol. y Med., 29, 857, 1932.
181. HOUSSEY, B. A. y BIASINI, A.—Endocrinology, 15, 511, 1932.
182. YOUNG, F. G.—Lancet, 2, 297, 1936 y en loc. cit., 63.
183. GILBERT, J. A. L. y DUNLOP, D. M.—Brit. Med. J., 1, 48, 1949.
184. MILLER.—Cit. GILBERT y DUNLOP en 183.
185. SPIES, T. B.—Journ. Am. Med. Ass., 153, 185, 1953.
186. BARNES y cols.—Cit. en edit. Brit. Med. J., 1, 62, 1949.
187. ABAZA, VARRON-VIAL y ROMBAUTS.—Presse Méd., 61, 495, 1953.
188. ANDERSON, E. y LONG, J. A.—Endocrinology, 40, 98, 1947.
189. HILLER y MASON.—Cit. WHITE, P., en Treatment of Diabetes, pág. 760. JOSLIN, Philadelphia, 1947.

## ORIGINALES

### EL BOCIO ENDEMICO EN LA ISLA DE SAN MIGUEL DE LA PALMA

M. HERNÁNDEZ FELICIANO.

Consideramos útil advertir la existencia de un foco de bocio endémico en la Isla de San Miguel de La Palma (Canarias), cuyas características peculiares ya fueron recogidas por ORTIZ DE LANDÁZURI, a través de nuestra comunicación, en su Ponencia de la I Reunión de la Sociedad Española de Endocrinología<sup>1</sup>.

La circunstancia poco frecuente de que ello ocurra entre personas que conviven en el litoral, unida a la posibilidad de aclarar alguna de las causas que puedan influir en su desarrollo para encaminarnos hacia la profilaxis, es lo que fundamentalmente nos ha dispuesto a este estudio, que en su día se hará más extenso al objeto de tesis doctoral.

La Isla posee, de Norte a Sur, 47 kilómetros, y de Este a Oeste, 28 kilómetros de extensión; es extraordinariamente montañosa, con algunas alturas que sobrepasan los 2.000 metros<sup>2</sup>.

Geológicamente, en el Norte y Centro se aprecian principalmente dos formaciones: una, antigua, integrada por basaltos y diabasas, y otra, más moderna, situada por encima de la anterior, constituida por una capa traquínfolítica profusamente surcada por corrientes de lavas y bancos de tobas y arenas. En la parte meridional abundan lavas más modernas, que llegan con frecuencia al mar, e inclusive rebasan muchísimo el litoral, como ocurre con la procedente de la última erupción volcánica, acaecida en 1949.

El clima es en general benigno, con temperatura media de máxima de 24° y media de mínima 17,6° en el litoral<sup>3</sup>; pero como las alturas aumentan rápidamente al adentrarse en la Isla, las temperaturas descienden de tres a cuatro

grados de las cifras medias referidas en los pueblos situados a 300 ó más metros de altura.

Los cultivos más importantes son plátanos, patatas, tomates, cereales, boniatos, algodón, caña de azúcar, vid, hortalizas, frutales y ñame. Entre la vegetación silvestre destaca el *Pinus canariensis*, faya y brezo, con los que alternan pastizales de tederá y tagazaste, zonas herbáceas de gramíneas y algunos ejemplares de *Dracaena Draco*<sup>4</sup>.

Posee algunos manantiales, que en ciertos lugares son numerosos, pero en su mayoría insuficientes para abastecer de agua al vecindario y los terrenos; existen pocos embalses y numerosos aljibes; casi todos los manantiales brotan a más de 1.000 metros de altura y alguno a más de 2.000 metros.

La población de la Isla es de 63.809 habitantes, correspondiendo 29.708 al sexo masculino y 34.101 al femenino.

El grupo humano primitivo de las Islas Canarias lo formaban, según FALKENBURGER<sup>5</sup>: un 35 por 100, guanche o Crommagnón; 11 por 100, negroide; 30 por 100, mediterráneo; 13 por 100, mixto, y 11 por 100, braquicéfalo.

Para el estudio de la casuística adoptamos la clasificación seguida por el profesor ORTIZ DE LANDÁZURI en la endemia de Granada, por considerar que es la más útil y completa<sup>6</sup>.

Por su morfología: A) Nodulares. B) Difusos. C) Sin bocio.

Por su función: a) Hipofuncionales. b) Normofuncionales. c) Disfuncionales. d) Hiperfuncionales. e) Tóxicos. f) Cuadros especiales.

Todos ellos, según su tamaño, en: I) Palpable y poco visible. II) Francamente visible. III) De gran tamaño.

1. C. M. M., 66 años, casada, de Los Llanos. Bocio tipo A-III-c. Comienzo a los 10 años. Algunos familiares lo han tenido. Met. B. más 2.