

REVISTA CLÍNICA ESPAÑOLA

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

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

TOMO LVII

31 DE MAYO DE 1955

NUMERO 4

REVISIONES DE CONJUNTO

SIGNIFICADO DE LAS CONEXIONES HIPOTÁLAMO-HIPOFISARIAS

(Nota previa.)

J. MANZANARES GONZÁLEZ.

Médico Interno del Hospital de San Carlos (*).

"El cerebro es un órgano glandular".
LIEUTAUD: *Essais Anatomique*, 1742.

I

Hace todavía muy pocos años, el médico general podía mirar con recelo justificado la presunción de "síndrome hipotalámico" en un determinado enfermo, porque estas palabras, a menudo vacías de sentido, servían para encubrir un error diagnóstico o eran refugio de la ignorancia disfrazada de pedantería. En efecto, la verdadera patología hipotalámica aún no había nacido, y todo lo que de ella sabíamos se resumía en vagas conjeturas.

Hoy, sin embargo, merced a numerosas comprobaciones anatomoclínicas y experimentales, las cosas se nos aparecen bien distintas, y hemos pasado a considerar el bloque hipotálamo-hipofisario como la clave de las regulaciones neurohormonales. Este papel central se lo confiere su estratégica situación en la enrucijada de dos sistemas: el neurovegetativo y la constelación de las glándulas de secreción interna.

Recuérdese que poco después de que HARVEY CUSHING definiese el hipotálamo como "el resorte esencial de la vida instintiva, vegetativa y emocional", en el otro extremo de América el argentino BERNARDO HOUSSAY veía en la hipófisis la "directora de la orquesta endocrina".

También es sabido que estos dos sectores, nervioso y hormonal, en modo alguno funcionan indepen-

dientemente cada uno, sino en íntima correlación y armonía. Por algo PENDE y otros muchos han podido hablar con entero rigor de que en nuestros días la Endocrinología ha entrado de lleno en su "Era diencefálica".

Las conexiones hipotálamo-hipofisarias representan la base anatómica de esta unidad funcional y esta unidad es la que otorga a la clínica de todo ese fascinante sector de la patología—la patología hipotalámica—una realidad etiopatogénica indiscutible. La exacta interpretación de estos síndromes descansa pues, en última instancia, sobre una concepción lo más clara posible de las vías de interrelación hipotálamo-hipofisarias. De aquí la importancia de su estudio.

II

Varios criterios pueden presidir un intento de agrupar estas vías para su descripción; intento, por otra parte, no fácil, ya que todavía está sobre el tapete la estructura y función de estas conexiones. Creo que podrían adoptarse cinco criterios en este sentido:

1) Precisar la ruta seguida por cada excitación fisiológica, hormonal o nerviosa.

2) El diferente tipo anatómico de los mecanismos conectores (parénquima nervioso, líquido cefalorraquídeo, sangre arterial o venosa).

3) El sentido centrífugo o centripeto de la acción ejercida (del hipotálamo a la hipófisis o en dirección opuesta).

4) Los diversos territorios puestos en contacto, ya por parte del hipotálamo, ya con respecto a la hipófisis.

5) Una revisión de tipo histórico, puesto que el objeto de nuestra descripción está aún en litigio. La verdad—en ésta como en tantas otras cosas—se ve con mayor claridad a la luz de la historia, y ello porque el "estado actual" de cualquier problema no es sino, como ha dicho XAVIER ZUBIRI, "la maravillosa unidad de estos tres momentos—pasado, presente y futuro—, cuyo despliegue sucesivo constituye la trayectoria histórica".

(*) Instituto de Patología Médica. Director: Profesor G. MARAÑÓN. Médico Interno, por oposición, del Hospital de San Carlos, en la Clínica Médica Universitaria del Profesor F. E. DE SALAMANCA.

No hay duda que la clasificación ideal sería la efectuada con arreglo al primer criterio. Pero ello es por el momento imposible hasta que no conozcamos mejor la histofisiología del bloque hipófiso-hipotalámico. En este camino, dos escuelas anatómicas alemanas, la de BARGMANN, en Kiel, y la de SPATZ, en Tübingen, han marcado ya dos jalones importantes, estableciendo la primera la relación de los fenómenos neurosecretorios (a lo largo del tractus supraóptico-hipofisario) con la génesis de la diabetes insípida, y sosteniendo SPATZ la existencia de una vía mixta (humoral y de recepción nerviosa) para las gonadotrofinas hipofisarias y los núcleos del campo tuberal, en casos de pubertad precoz, como luego veremos.

El día en que conozcamos con la misma exactitud este mecanismo histológico para el resto de las acciones endocrinas de la prehipófisis, ese día ya no podrá hablarse, como ha dicho STURM en 1949, de una "diffuse hypotalamische Problematik".

Pero mientras tanto, no pudiendo adoptar una

sistemática tan estricta, hemos de conformarnos con pasar revista a los hechos conocidos, que son muchos. Para ello, lo mejor es analizarlos combinando los restantes criterios que expuse al principio.

En primer lugar, es necesario subrayar un dato sobre el que no se ha insistido demasiado: El viejo esquema, que todos hemos aprendido, que superpone los conceptos de lóbulo anterior y adenohipófisis, o de lóbulo posterior y neurohipófisis, considerando estos términos como equivalentes, es absolutamente falso, y debemos por tanto rechazarlo. Además, no cabe hablar propiamente de conexiones de los lóbulos anterior y posterior con el hipotálamo, ya que, en realidad, la neurohipófisis no es sino una porción—la pars infundibularis—del mismo hipotálamo.

Así, pues, para evitar desde un principio fáciles confusiones, adoptaremos, respecto a la hipófisis, el esquema dado por la "International Commission for Anatomical Nomenclature":

DIVISION PRINCIPAL	Subdivisión	Nombre antiguo impropio
Adenohipófisis: Lobus glandularis	Pars distalis	Lóbulo anterior.
	Pars tuberalis	
	Pars intermedia	Lóbulo posterior.
Neurohipófisis	Lobus nervosus: Processus infundibuli (lóbulo neural)	
	Infundibulum (tallo neural),	Tallo hipofisario.
	Pediculus infundibularis	Hipotálamo.
	Bulbus infundibularis	
	Labrum infundibularis o eminencia mediana	

Vemos en el cuadro anterior que la hipófisis se compone, esencialmente, de dos segmentos, diversos desde un triple punto de vista (embriológico, morfológico y funcional): la adenohipófisis (lobus buccalis, lobus glandularis) y la neurohipófisis (lobus nervosus). Como es sabido, la primera se origina a expensas de un pliegue epitelial, la bolsa de Rathke, nacida en el intestino faríngeo primitivo; la segunda representa una evaginación de la región hipotalámica.

La adenohipófisis se diferencia más tarde en pars distalis, pars tuberalis y pars intermedia. La primera porción constituye la mayor parte del clásico "lóbulo anterior". La llamada por TILNEY (1913) pars tuberalis y por SPATZ (1952) pars infundibularis, es un delgado manguito que envuelve el tallo infundibular. La pars intermedia se halla en situación dorso-caudal respecto a la hendidura que representa la luz residual de la antigua bolsa de Rathke, hendidura que en algunas especies animales (por ejemplo, hipófisis de la ballena) se halla transformada en un grueso tabique fibroso conectivo.

En cuanto a la neurohipófisis, podemos dar una división aún más sencilla que la propuesta por la International Commission. Basta con distinguir dos segmentos: uno por encima y otro por debajo del diafragma fibroso de la silla turca. La neurohipófisis intraselar es el processus infundibuli, mientras que el tallo infundibular (pediculus y bulbus)

y la eminencia medial constituyen la neurohipófisis extraselar.

El límite de esta última con el hipotálamo propiamente dicho está definido, en la cara inferior del cerebro, por un surco que circunda la región infundibular. Este surco ha sido llamado sulcus infundibularis por SPATZ, DIEPEN y GAUPP (1948) y sulcus hypophysio-hypothalamicus por KUHLENBECK (1954).

Puesto que la eminencia medial corresponde a la neurohipófisis y no al tuber, creo sería preferible que todos olvidásemos el tradicional nombre de "eminencia medial del tuber cinereum", recogido por TILNEY (1936), para adoptar, en cambio, las designaciones más adecuadas propuestas recientemente por SPATZ: llamar infundíbulo a toda la neurohipófisis extraselar (eminencia medial y tallo infundibular), y denominar pars infundibularis de la adenohipófisis a lo que antes se conocía como pars tuberalis, pues ésta se halla en contacto inmediato con el infundíbulo. Por otra parte, ya TILNEY se fijó en este hecho (relación yuxtaneural de la pars tuberalis) siguiendo a GENTES (1903).

ANDRÉU URRÁ dice que prefiere hablar, con JORES, de "sistema diencefalo-hipofisario" (S. D. H.) y no de "bloque hipotálamo-hipofisario" (como lo hacen ROUSSY, MOSINGER y MARAÑÓN), ya que existen zonas vegetativas fuera del hipotálamo. Sin embargo, hoy es indudable también la presencia de zonas "autónomas" en las áreas telencefálicas del

"Innere Gehirn", de KLEIST, y por FULTON y otros autores conocemos los campos corticales de proyección vegetativa del lóbulo frontal. Así que con análogo fundamento, podríamos hablar de "sistema telencéfalo-hipofisario", por ejemplo.

Y ahora, con esta base previa indispensable, podemos ya entrar de lleno en el tema de las conexiones hipotálamo-hipofisarias. Su historia comienza, contra lo que pudiera parecer, en tiempos de la medicina renacentista. En el año 1543, en la ciudad de Basilea; se imprimía un libro destinado a ser la primera gran obra de la anatomía moderna: "De humani corporis fabrica". Su autor era un profesor de Padua que había nacido en Bruselas: ANDREAS VESALIUS. En tiempos de VESALIO, la medicina humoral se hallaba en su apogeo y sus poderosas concepciones se reflejaban naturalmente en la anatomía de la época: inspirados en la doctrina aristotélica de los cuatro cuerpos simples (tierra, agua, aire y fuego), caracterizados cada uno a su vez por varias cualidades primarias (caliente, frío, húmedo y seco), los cuatro humores (linfa, flema o pituita, sangre, cólera o bilis amarilla y melancolía o bilis negra) manaban cada cual de una fuente en el organismo (cerebro, hígado, vesícula biliar y bazo, respectivamente).

El humor cerebral, "espíritu animal o fuerza nerviosa", se producía, para los antiguos anatomistas, en las granulaciones de Paccioni del encéfalo. Coleccionada en los ventrículos cerebrales, la pituita descendería, según VESALIO, a la glándula pituitaria por el infundíbulo. Finalmente, la flema escaparía por la fisura orbitaria superior y el foramen lacrimum.

Según SINGER, JUAN RIOLANO EL JOVEN, en su "Enchiridium Anatomicum et Pathologicum" (París, 1648), parece haber sido el primero en descubrir los vasos (o "canales") de la región infundibular.

Unos años más tarde, THOMAS WILLIS, de Oxford (1664), escribía: "... no hay lugar a duda de que los excrementos del cerebro son descargados parcialmente a través del infundíbulo en la glándula pituitaria".

SWEDENBORG, muerto en 1742, aún llegó más lejos. Negó las vías excretoras de la pituita señalada por VESALIO, indicando que, desde la glándula pituitaria, marcharía la linfa a lo largo de los nervios olfatorios, que lo filtrarían en las fosas nasales a través de la lámina cribiformis del hueso etmoides. ZUCKERMAN, en un minucioso estudio, cita estas proféticas palabras de SWEDENBORG, sorprendentes para su época: "... el infundíbulo no es sólo un vas deferens o conducto excretorio, sino que es también un vas secernens o vía secretoria". Tres siglos separan este escrito de los experimentos de BARGMANN probando la neurosecreción de las células nerviosas del hipotálamo.

VIEUSSSENS, antes de SWEDENBORG, en su obra "Neurographia universalis" (Leyden, 1687), al inyectar alcohol coloreado en el tercer ventrículo, no comprobó ya ninguna "perforación sensible" a través de la cual pudiese pasar la pituita a la hipófisis, pero es en 1742 cuando un catedrático de la Universidad francesa de Aix, LIEUTAUD—al que también se debe el hallazgo del llamado "trígono vesical"—, quien nos va a dar la primera idea aproximada de las vías hipotálamo-hipofisarias, naturalmente sin llamarlas así. En su "Essais Anatomique" (París, 1742), este contemporáneo de BUFFON des-

cribe, en el tallo infundibular, unos "vasos axiales" que se comunicaban por abajo con los de la glándula pituitaria.

Un compatriota de LIEUTAUD, TÉOPHILE DE BORDEU, en sus "Recherches anatomiques sur la position des glandes et sur leur action" (París, 1751), ridiculizó la fantasía de los anatómicos defensores del llamado "espíritu vital" y criticó las ideas de LIEUTAUD.

Dice LAÍN ENTRALGO, con razón, que tres hechos iban a enterrar la concepción humoral de la medicina: el método anatomoclínico, iniciado con MORGAGNI; la "Zellulärpathologie", de RUDOLF VIRCHOW, y, por último, la doctrina bacteriológica de LOUIS PASTEUR.

Con el resurgir de la medicina neohumoral, gracias a la naciente Endocrinología, comenzaron ya en los albores de este siglo los innumerables trabajos que han permitido elaborar la idea actual de las conexiones hipotálamo-hipofisarias. En este punto, como es natural, abandonamos ya el rigor de la cronología para irnos ocupando sucesivamente de los diversos aspectos anatomo-funcionales de estas conexiones.

Hoy en día, SPATZ (1951) la sintetiza así:

1. Vía humoral centrífuga (*) o neurosecreción (fibras gomori-positivas de los tractos hipotálamo-hipofisarios).
2. Vía humoral centripeta (transporte de sustancias desde la neurohipófisis al fluido ventricular).
3. Inervación centrífuga (presumible inervación de la adenohipófisis vía sistema simpático bajo control hipotalámico).
4. Inervación centripeta (presunta quimorrecepción a través de fibras gomori-negativas aferentes originadas en el nucleus arcuatus y acabando en un plexo de arborizaciones terminales en la neurohipófisis extraselar).

Aunque éste es, como todo esquema, necesariamente incompleto, le utilizaré como cañamazo de mi descripción, completándole con otros datos: la neurocrinia de RÈMY COLLIN (1924)—"excreción de productos endocrinos en el sistema nervioso vegetativo"—; la hidrencéfalo-crinia de HERRING—paso de la coloide hipofisaria al tercer ventrículo—, y la hemoneurocrinia de COLLIN—sistema porta-hipofisario de POPA y FIELDING—; la orocrinia—"penetración de pituiticos" en la adenohipófisis del cobaya (MOSINGER, 1943) o en la pars intermedia (EMMI HAGEN, 1950); la meningocrinia de OLIVEIRA E SILVA, etc.

III

CONEXIONES VASCULARES.

Los libros y artículos suelen citar a POPA y FIELDING (1930) como los precursores en la materia. Sin embargo, la frase "no hay nada nuevo bajo el sol" tiene también aquí su aplicación acertada. A la larga lista que ya dimos de antiguos anatómicos—tomados algunos del trabajo de ZUCKERMAN—, puedo añadir que durante el siglo XIX otros tres autores se ocuparon de los vasos tendidos entre hipotálamo e hipófisis: los hermanos WENZEL (1812), LUSCHKA (1860) y LOTHINGER (1886).

(*) Para abreviar, cuando en lo sucesivo emplee los términos "centrífugo" y "centripeto" o los de "proximal" y "distal", habrán de entenderse siempre con respecto al hipotálamo.

A este último autor es al único que cita POPA en su comunicación princeps sobre lo que él llamó "sistema porta-hipofisario". Más tarde, en 1934, POPA demostró en algunos animales (gato, por ejemplo) que el tercer ventrículo prolongaba su cavidad hasta la misma pars nervosa de la hipófisis, suministrando así una base anatómica para la teoría de la hidrencéfalo-crinia de COLLIN y HERRING.

Para entonces POPA había descrito ya, en colaboración con FIELDING, que las venas procedentes de la adenohipófisis y del lóbulo posterior pasan primero a lo largo del tallo pituitario y se capilarizan de nuevo en el campo tuberal del hipotálamo, representando así este dispositivo una verdadera vena porta tendida entre dos redes capilares. Por esta vía (hemoneurocrinia de Collin) las hormonas del lóbulo anterior excitarían las neuronas hipotalámicas. El sentido de la corriente sanguínea sería, pues, centripeto, de acuerdo con las opiniones entonces reinantes de CUSHING. Estos puntos de vista fueron también confirmados por BASIN.

Aparte de esta vía venosa, ROMEIS, en su gran revisión sobre la hipófisis (1940), habló de otra vía, la arterial, formada por las anastomosis—después negadas—entre las arterias hipofisarias superiores e inferiores. Sin embargo, la interpretación que dió POPA de los antiguos "vasos axiales" de LIEUTAUD, fué puesta pronto en tela de juicio por los estudios de una pléyade de investigadores: WISLOCKI y KING (1936), MORATO (1939), MERÉNYI (1948), GREEN y HARRIS (1949), BARNNETT y GREP (1951), WINGSTRAND (1951), HARRIS (1951) y MAZZI (1952).

En primer lugar, estos autores vieron que la corriente seguía un sentido centrífugo.

Que no hay por qué discutir sobre la dirección del flujo sanguíneo, ha sido recientemente probado por los detallados trabajos de SPANNER (1952), del Instituto Anatómico de Colonia. Este investigador germano ha podido comprobar la existencia, en la luz vascular, de un delicado dispositivo valvular, cuyo juego determina que la corriente unas veces se haga en sentido centripeto y otras veces centrífugo.

Más importancia tiene otro hecho, a saber, que el sistema vascular no representa ningún puente tendido a lo largo del tallo pituitario entre hipófisis e hipotálamo—con irrigación independiente—, sino más bien una ampliación de las que SPATZ (1952) ha llamado "superficies de contacto adenoneurohipofisario". Luego volveremos sobre este aspecto.

Tocamos en este momento un problema cuya resolución es imprescindible para comprender bien la acción del hipotálamo sobre la prehipófisis. En efecto, si se niega la comunicación vascular en el sentido de POPA y FIELDING, y no se cree tampoco que exista una inervación excitomotora de las células secretoras del lóbulo anterior (HARRIS, 1948), ¿por qué misterioso mecanismo tiene lugar esa correlación fisiológica que postulan todos los autores, avalados con numeroso caudal de pruebas experimentales? Vamos a verlo a continuación.

En primer lugar, por lo que se refiere a la existencia de terminaciones nerviosas excito-secretoras en el lobus glandularis, ya fué demostrada por TELLO (1910), RASMUSSEN (1938), ROMEIS (1940) y ROUSSY y MOSINGER (1947). En estudios más convincentes (1952), realizados por el malogrado investigador español VÁZQUEZ LÓPEZ (trabajos del Instituto del Cáncer, de Londres)—publicados en esta misma Revista—, se afirma igualmente la existen-

cia de estas fibras en la hipófisis del conejo empleando el método argentófilo de CAJAL.

En cuanto a las conexiones nerviosas indirectas, hay que señalar las procedentes del simpático cervical vía plexo carotídeo y las fibras parasimpáticas que indicaron HAIR y MEZEN en 1939.

En segundo término, SPATZ, al frente de numerosos discípulos (DIEPEN y GAUPP, 1948; NOWAKOWSKI y CHRIST, 1951; WEISCHEDEL y BUSTAMANTE, 1952), ha demostrado que los vasos hipotálamo-hipofisarios adoptan, a nivel del tuber, una disposición muy particular, en finas asas o glomérulos. Aquí he de señalar que esta modalidad vascular en el campo tuberal ya despertó la atención de LUSCHKA, quien en 1860 escribía: "Son unos vasos sanguíneos que forman rizados dispuestos de varias maneras y que no infrecuentemente se hallan dilatados a modo de aneurismas". Veremos en seguida qué cerca estaba LUSCHKA de las ideas actuales sobre la vascularización del sistema hipotálamo-hipofisario.

El riego sanguíneo de la neurohipófisis intraselar, del todo independiente de los otros territorios del bloque, corre a cargo de la arteria hipofisaria inferior, rama de la carótida interna en su trayecto dentro del seno cavernoso. La irrigación del resto de la glándula y parte del hipotálamo está bajo la dependencia de las llamadas arterias hipofisarias superiores. Estas se desprenden también de la carótida interna, pero una vez que ésta ha atravesado ya un ojal de la duramadre, junto a las apófisis clinoides anteriores. Cada arteria hipofisaria superior se subdivide a su vez en tres ramúsculos: 1.º El más anterior se dirige, recto, hacia abajo, para aportar la sangre de la pars distalis. Es la que MAC CONNELL (1953) ha llamado "loral artery", vaso que, a cada lado, viene a ser como "un par de riendas" para el lóbulo anterior, según la pintoresca comparación de los anatomistas sajones. 2.º El conjunto vascular que GREEN ha llamado, en su descripción de 1939, "grupo anterior", procede de la subdivisión media de la arteria hipofisaria superior y riega la cara anterior y lateral del tallo infundibular y eminencia medialis. 3.º Por último, la ramita más caudal da origen al "grupo posterior" de GREEN, y se esparce por la cara posterior del infundibulum.

En cuanto a la fina disposición de estos vasos que ascienden desde la carótida intracavernosa a la hipófisis o que descienden a ella desde el polígono arterial de Willis, ha sido conocida en estos últimos años.

Iniciado su estudio por parte de ese fecundo sector de la Biología que es la anatomía comparada (MAHONEY y SHEEHAN, 1936), alcanzó su pleno conocimiento en el hombre gracias a los trabajos de SPATZ (1952), intentando explicar el mecanismo de la pubertad precoz. Conocida la existencia de un centro sexual en el tuber, se admitía que la hiperplasia de sus células (LANGE-COSACK) representaba el sustrato histológico de los estados de macrogenitosomía, en oposición al viejo concepto del papel etiológico epifisario hoy desterrado. Faltaba, sin embargo, aclarar por qué mecanismo las hormonas gonadotropas del lóbulo anterior llegaban a impresionar las neuronas del tuber, consideradas éstas como elementos receptores (*).

Explicarlo ha sido el mérito de la escuela de Tübingen.

La arquitectura vascular en las que SPATZ ha lla-

(*) Recuérdese que ya CAJAL consideró a la neurohipófisis como un órgano sensorial.

mado superficies de contacto adenoneurohipofisarias es sumamente curiosa. Redes de tortuosos sinusoides se extienden a lo largo del tallo hipofisario y el tuber, conviviendo estrechamente a este nivel el sistema nervioso y el vascular. Como acertadamente ha indicado ARTETA, no se trata de la "convivencia neurotrófica habitual", sino de otra muy particular "secretora, química".

Los hechos anatómicos son los siguientes: la eminencia medial muestra en los cortes tres diversas capas: a) Una zona dorso-caudal o endimaria. b) Una zona fibrosa media; y c) Una zona rostro-ventral o glandular, que consiste en una serie radial de finísimas fibras (posiblemente, las dendritas de las neuronas tuberales), que acaba poniéndose en contacto, mediante unas terminaciones en pincel o tridente, con los vasos del antiguo "sistema porta" de POPA y FIELDING. Este aspecto recuerda las imágenes de pies chupadores o pedúnculos que ya describiera la escuela histológica española en las células estrelladas de la neuroglia, pero es necesario hacer hincapié en un hecho interesante: aquí ya no se trata de elementos gliales, sino neuronales: las células nerviosas del tuber.

Favoreciendo este contacto adenoneurohipofisario—expresión morfológica de un activo intercambio metabólico—aparecen, tres nuevos datos:

1.° La pérdida en los espacios perivasculares del forro aislante de glía.

2.° La ausencia de la capa basal del capilar, convirtiéndolo así en sinusoidal.

3.° Para aumentar la superficie de intercambio químico, los sinusoides se disponen en estructuras glomerulares (los "microaneurismas" de Luschka).

Estos capilares en forma de asa traspasan la frontera adenoneurohipofisaria siguiendo un doble trayecto, del que nos informa detalladamente KUHLENBECK: "Los vasos eferentes de estos "glomérulos en pincel" ("tufted loops") corresponden a las *venae revehentes* del infundibulum, de acuerdo con SPATZ (o *venae advehentes* de la pars tuberalis y distalis, según WISLOCKI, GREEN y otros), si se tiene en cuenta la terminología referente al sistema porta renal en los anfibios y otros Anamnia, como los reptiles. Los vasos aferentes a los "glomérulos en pincel" son las *venae advehentes* de SPATZ, o ramas de las arterias hipofisarias superiores, siguiendo a GREEN."

Otra estructura tiende también a favorecer el contacto entre adeno y neurohipófisis: me refiero a la ausencia de barrera hematoencefálica en ciertas regiones (área postrema, órgano subfornical y cresta supraóptica). También encontramos aquí este dispositivo anatómico; en las regiones que rodean al fondo de saco infundibular, falta el forro glial ("Gliafaserdecksicht" de SPATZ), teniendo en esta zona una rápida difusión los colorantes vitales. A través de esta zona se filtrarían las hormonas prehipofisarias o hipotalámicas en la cavidad del tercer ventrículo, probablemente en los dos sentidos, sujetos a un control que todavía hoy no conocemos.

Es sumamente interesante, en este aspecto, ver que una misma hormona puede tener efectos diametralmente opuestos, según la dirección en que actúe, como ya se comprobó por SPIEGEL y SAITO (1924), por TRENDLENBURG y SAITO (1928) y CUSHING (1932). Así, por ejemplo, la inyección intravenosa de pituitrina produce hipertensión arterial, mientras que su depósito intracisternal determina la caída

de la presión sanguínea. Estas ideas representan el desarrollo de la primitiva concepción de HERRING y COLLIN (hidrencéfalocrinia).

IV

CONEXIONES NERVIOSAS.

En 1894, CAJAL describió en el lóbulo posterior de la hipófisis la existencia de fibras nerviosas (hasta 50.000, según RASMUSSEN) y una serie de autores—OLIVER y SCHAEFER (1895), HOWELL (1898) MAGNUS y SCHAEFER (1901) y DALE (1906, 1909)—demostraron los efectos antidiuréticos, oxióticos y vasopresores de los extractos de lóbulo posterior de la hipófisis. Por estos mismos días, la escuela vienesa de KARPLUS y KREIDL, en sus experimentos de excitación del hipotálamo, producen ya claros síndromes patológicos que evocan a los que antes se atribuían a la hipófisis. CAMUS y ROUSSY (1913) también trabajan en este sentido. Los años siguientes a la primera guerra mundial (1914-1918) fueron época de grandes discusiones sobre lo que era patrimonio de la patogenia hipofisaria o de la hipotalámica. Los casos de encefalitis de Von ECONOMO afectando a la región hipotalámica, promovieron también una viva controversia (en España, por ejemplo, MARAÑÓN, LAFORA, etc.).

La histología de la neurohipófisis se hallaba, sin embargo, en franco desacuerdo con las hormonas que de sus extractos habían aislado los fisiólogos. En efecto, aparte de las fibras amielínicas descritas por CAJAL y de elementos gliales, no parecía existir en ella ningún corpúsculo con función secretora. Los espongiblastos modificados que BUCY (1932) ha bautizado con el nombre de pituiticos (adenopituiticos de ROMEIS, hipocitos de MOSINGER y células parenquimatosas secretoras de GERSH) no parecen tenerla, a no ser que se invoque la hipótesis de ACHÚCARRO y DEL RÍO HORTEGA sobre la función endocrina de las células de la glía. Sin embargo, esta concepción de la gliocrinia, aunque cuenta con defensores actuales de la talla de STUTINSKY y MORATO, ha sido rebatida recientemente por SPATZ, quien cree que los pituiticos tienen una mera significación de células acompañantes ("ektodermale Begleitzellen"). Por otra parte, las neuronas descritas por SHANKLIN (1947) parecen ser heterotópicas.

Si son activos los extractos de la retrohipófisis, y no se producen en ella, tienen que venir de algún sitio, por vía vascular, nerviosa o vehiculadas por el líquido cefalorraquídeo. Hemos visto que no existen conexiones vasculares entre la neurohipófisis intraselar (processus infundibuli) y el hipotálamo, ya que su vascularización es independiente.

El fenómeno de la hidrencéfalocrinia, descubierto por HERRING para la difusión centripeta, es poco probable que tenga lugar en sentido inverso. Pero bien a mano tenemos la explicación.

Ya GREVING, en 1925, demostró que mediante un fascículo, el haz supraóptico hipofisario, quedaban unidas dos estructuras: el núcleo supraóptico y el lóbulo posterior. Se trata, en realidad, de una vía de asociación intrahipotalámica. (Fue ésta un hallazgo previo de CAJAL en 1894 y de LEWY en 1924.) ROUSSY y MOSINGER dieron a este eje el nombre, más amplio, de haz hipotálamo-hipofisario, por proceder sus fibras también del núcleo paraventricular. Para LARUELLE (citado por WEILL), habría un aba-

nico de tres fascículos distintos, con una estación terminal común (el proceso infundibular), y tres orígenes diversos: núcleo supraóptico, núcleo paraventricular y núcleos laterales del tuber. Este último ha sido puesto recientemente en duda por SPATZ (1951), partidario de otra hipótesis (véase párrafo de las conexiones vasculares).

El haz supraóptico-hipofisario, considerado por REMY COLLIN como un nervio parasimpático centrífugo, ha sido objeto de numerosos estudios, entre los que descuellan los de RANSON y sus cols., FISHER e INGRAM, demostrando que la interrupción a cualquier nivel provoca una diabetes insípida. Ya MAHONEY y SHEEHAN (1936) vieron que la sección del tallo hipofisario daba lugar también al mismo síndrome. GERSH, en 1939, efectuando la hipofisectomía transbucal en las ratas, observó los mismos hechos. Al extirpar la hipófisis se producía en muchos casos una degeneración retrógrada de las grandes neuronas del núcleo supraóptico.

Este sistema eferente no es sino una parte del circuito. En efecto, en los elementos magnocelulares del núcleo supraóptico, VERNEY ha descrito (1947) en su "Croonian Lecture" unas formaciones vacuoladas que él califica de "osmorreceptores" y que serían sensibles a las variaciones de la presión osmótica de la sangre aportada por la carótida interna. Estos osmorreguladores tendrían bajo su dependencia la secreción por las neuronas hipotalámicas de la hormona antidiurética, corrigiendo así toda variación posible en el balance hídrico salino. Y con ello llegamos a la sugestiva hipótesis de la neurosecreción, confirmada por los estudios de BARGMANN.

En 1908, HERRING hizo notar la existencia de cuerpos coloides que, producidos por la pars intermedia de la hipófisis, pasarían, por infiltración, a la pars posterior. EDINGER (1910) confirmó usando la tinta china y el azul Berlín, estos hallazgos de HERRING, que cada autor interpretó a su manera. El gran histólogo portugués CELESTINO DA COSTA, en 1923, los encontró también en las bandas perivasculares de estructura fibrilar descritas por TELLO.

Pocos años después (1934), ROUSSY y MOSINGER esbozaban su teoría de la neurocrinia, con la que designaron los fenómenos de naturaleza secretoria que presenta el hipotálamo. Esta teoría fué adoptada por CUSHING y GOETSCH, 1910; FOIX y NICOLESO, 1925; R. COLLIN, 1931; SCHARRER y GAUPP, 1933, y OLIVEIRA e SILVA, 1937. Las bases morfológicas de la neurocrinia las vieron ROUSSY y MOSINGER en las diversas modificaciones estructurales de las neuronas hipotalámicas, que los autores franceses agrupan así: 1) Invaginaciones o "inclusiones" (ya descritas por BONFIGLIO (1911) y CERLETTI (1912)). 2) Plurinucliosis neuronal. 3) Vacuolización protoplasmática. 4) Pigmentos de elaboración intracelular: a) Pigmento amarillo o lipocromo. b) Pigmentos lípidos coloreables con el azul de Nilo. c) Pigmento melánico (zona pigmentosa de Grünthal en el hipotálamo del perro). d) Granulaciones eosinófilas parecidas a las descritas por CELESTINO DA COSTA (1908) en la médula suprarrenal. ROUSSY y MOSINGER distinguieron también entre un coloide intraneural (dentro de los protoplasmas celulares) y un coloide intersticial (en los espacios intercelulares).

Pero, a pesar de todo, la neurocrinia fué durante muchos años sólo una brillante hipótesis relegada al olvido y sólo admitida por los biólogos generales. Entre ellos, E. y BERTA SCHARRER, en publicaciones iniciadas a partir de 1928, comunicaron sus traba-

jos en invertebrados y en reptiles y peces, comprobando la secreción de productos hormonales por el hipotálamo. Igualmente, SPEIDEL, citado por DA COSTA, habla de aspectos que sugieren una función endocrina en ciertas células gigantes de la médula espinal de la raya marina (células de DAHLGREN), y ZILLER PÉREZ describe análogas imágenes secretorias en el sistema nervioso de las mariposas.

Pero fué en 1949 cuando BARGMANN, utilizando el método de GOMORI de la cromohematoxilinafloxiina (C. H. P. tras fijación con líquido de Bouin), demostró que el tractus supraóptico hipofisario es el camino que sigue la secreción de las neuronas hipotalámicas.

Las neuronas de estos núcleos hipotalámicos—cuyo número ha sido evaluado por O'CONNOR (1947) en 85.000 para el núcleo supraóptico y en 18.000 para el núcleo paraventricular—presentan unas granulaciones activas que se tiñen con el Gomori (gomoripositivas o C. H. P.-positivas). Estos granos tienen una significación funcional, y numerosos estudios han confirmado los primeros de BARGMANN: SMITH (1951), BARGMANN y SCHARRER (1951), HILD (1951), STUTINSKY (1951), HANSTRÖM (1952), etc., probando que corresponden a los primitivos cuerpos hialinos de HERRING, y que no se trata de cambios postmortem, de artificios de los métodos de tinción ni de alteraciones degenerativas.

Las fibras gomoripositivas alcanzan la porción distal o intraselar de la neurohipófisis (proceso infundibular), atravesando antes la proximal o extraselar (eminencia medialis y tallo infundibular). Así, pues, se llega a la conclusión de que el llamado lóbulo posterior sería no el productor de las hormonas retropituitarias, sino su almacén (EMMY HAGEN). Este nuevo modo de ver, a la vez que rebaja la jerarquía fisiológica del lóbulo nervioso hipofisario, exalta el rango funcional de lo que ya SCHARRER llamó "glándula diencefálica". La demostración última de que las cosas suceden de esta manera la han dado, independientemente, DRAGER, HANSTRÖM y ELLEN THOMSEN en elegantes experimentos. DRAGER (1950), tras extirpar la hipófisis del caracol, rellena la silla turca con espuma de fibrina. Si se sacrifica al animal dos semanas después, se encuentra el molde de fibrina invadido por gotitas de coloide gomoripositivas, procedente, sin duda, de tramos superiores. HANSTRÖM (1952) demostró la presencia de gotitas coloides en la red capilar de la neurohipófisis de la jirafa, y ELLEN THOMSEN (1954) practicó una ligadura, con un hilo de seda, en el cerebro de la mosca, descubriendo luego en los cortes histológicos acúmulos de sustancia C. G. P.-positiva en las porciones proximales de la ligadura.

Y así, MICHEL MOSINGER, en un reciente trabajo, ha reverdecido la añeja teoría de su maestro ROUSSY, bautizando estos hechos con nombres nuevos: neuricrinia citonal, neuricrinia axonal y neuricrinia terminal, según que las granulaciones gomoripositivas se descubran en el pericarion (BARGMANN, 1950), a lo largo del cilindroeje—ensartadas en éste, como las perlas de un collar—, (BODIAN, en el opossum de VIRGINI, 1951), o ya desprendidas del soporte nervioso, como cuerpos hialinos de HERRING libres en la trama glial del lóbulo posterior (VOGT, 1953).

Llegado este momento, varias preguntas se imponen: ¿Qué es, en realidad, la sustancia gomoripositiva? ¿Cuál es su íntima composición química?

Corresponde, como quiere BARGMANN, al sustrato de la hormona antidiurética? Por el momento, se ha demostrado la existencia de adiuretica y oxitocina en los núcleos supraóptico y paraventricular del perro, pero las demás preguntas deben quedar por ahora casi en el aire, ya que, en el estado actual de nuestros conocimientos, no tenemos para ellas más respuestas que vagas hipótesis.

CELESTINO DA COSTA, en una excelente revisión, cita los trabajos de GOSLAR, en el Instituto Veit, de Colonia (1953). Este autor, siguiendo a SCHARRER, dice que las neuronas con potencial secretorio carecerían de neurofibrillas, hecho morfológico, sin embargo, que TROSSARELLI y MAZZI no han podido confirmar.

Creo que sí deben tenerse en cuenta, en cambio, dos datos importantes, a saber: primero, que la sustancia de NISSL intracelular y la gomori-positiva extracelular se hallan siempre en relación cuantitativa inversa en las preparaciones, como si la neurosecreción holocrina agotase las granulaciones intraprotoplásmicas. Segundo, que la composición histoquímica de la sustancia C. H. P.-positiva parece ser la de una glucoproteína, según SCHIEBLER.

MAZZI ha elaborado un hipotético ciclo que seguirían las hormonas del hipotálamo. Comenzaría por la producción de sustancia cromófila de NISSL (rica en ribonucleínas, no toma el Gomori y sí el Mac Manus); ésta sería atacada por una enzima, la ribonucleasa, que la convertiría en sustancia C. H. P.-positiva, menos polimerizada. El ciclo comenzaría elaborándose de nuevo sustancia tigróide de NISSL. Si las cosas son así o no, no estamos hoy en situación para discutirlo con razones de peso, pero de lo que no cabe la menor duda es de la activa participación en éste, como en otros procesos del metabolismo de los ácidos nucleicos, del sistema cicloforasa-mitochondrial de OCHOA y GREEN.

No queremos terminar estos párrafos sobre la neurosecreción sin citar la oportuna observación de DA COSTA. Dice el gran histólogo de Lisboa que, si esta idea de BARGMANN no encuentra simpatía entre los histólogos, es porque estamos acostumbrados a considerar tradicionalmente la célula nerviosa como un elemento muy noble y especializado, incapaz de segregar partículas de su ser. Añado yo que este prejuicio científico es, como todos los prejuicios, insostenible, pues resulta ridículo creer que tiene menos jerarquía, en el organismo, la secreción interna que la conducción nerviosa: ambos son los dos grandes mecanismos de correlación e integración.

Si no solamente el hipotálamo, sino también otras divisiones del neuroeje (*) tienen función endocrina, ello es un concepto un tanto heterodoxo, pero posiblemente cierto y de gran fecundidad. No debemos, pues, tener miedo alguno en admitirlo, siempre que sea demostrado, ya que él nos abriría horizontes hasta ahora desconocidos en la fisiología correlativa del sistema nervioso. Por esta razón he comenzado el presente trabajo trayendo a la memoria unas adivinatorias palabras de LIEUTAUD.

BIBLIOGRAFIA

1. ANDRÉU UERRA, J.—Hipofisis e hipotálamo, en Symposium sobre hipofisis, pág. 111. Ed. Científ. Méd. Madrid, 1954.

(*) Conviene recordar aquí las hipótesis—con las que ya estamos familiarizados—de los mediadores químicos en los núcleos simpáticos y parasimpáticos, y en las sinapsis nerviosas somáticas, y de la transmisión del impulso a lo largo del nervio.

2. BARGMANN WOLFGANG: Das Zwischenhirn-hypophysensystem. Springer. Berlin, 1954.
3. BARNETT, R. J. y GREER, R. O.—Endocrinology, 49, 172, 1951.
4. BUCY, P. C.—New York, Hoeber, 2, 707, 1932.
5. BODIAN, D.—Bull. Johns Hopk. Hosp., 89, 554, 1951.
6. BUSTAMANTE, M., SPATZ, H. y WEISSCHIEDL, E.—Dtsch. Med. Wschr., 289, 1942.
7. COLLIN, REMY.—Las hormonas. Espasa Calpe Argentina. Buenos Aires, 1944.
8. CUSHING, H.—Amer. J. Path., 9, 539, 1933.
9. CHRIST, J.—Dtsch. Z. Nervenheilk., 165, 340, 1951.
10. CAMUS, J. y ROUSSY, G.—C. R. Soc. Biol., 75, 483, 1913.
11. CUSHING, H. y GOETSCH, E.—Amer. J. Physiol., 27, 60, 1910.
12. DALE, H. H.—Biochem. J., 4, 427, 1909.
13. DA COSTA, CELESTINO.—Rev. Iber. Endoc., 1, 7, 1954.
14. DRAGER, G. A.—Proc. Soc. Exp. Biol. New York, 75, 712, 1950.
15. EDINGER, L.—Vogel. Leipzig, 1912.
16. FULTON, J.—Fisiología del sistema nervioso. Ed. Atlante, México, 1952.
17. FOIX, C. y NICOLESCO, J.—Anatomie cerebrale. Masson, Paris, 1925.
18. GENTES, L.—C. R. Soc. de Biol. Paris, 55, 100, 1903.
19. GREEN, J. D. y HARRIS, G. W.—J. Physiol., 108, 353, 1949.
20. GREYING, R.—En L. R. MULLER, Sistema nervioso vegetativo. Labor, 1937.
21. GERSH, I.—Amer. J. Anat., 64, 407, 1939.
22. GOSLAR, H. G.—Acta Neuroveg., 4, 382, 1952.
23. GRÜTHAL, E.—Arch. f. Psychiat. u. Nervenkr., 90, 216, 1930.
24. HERRING, P. T.—Quart. J. Exp. Physiol., 8, 245, 1914.
25. HAGEN, EMILY.—Acta Anat., 16, 367, 1952.
26. HARRIS, G. W.—Endocrinol., 4, 106, 1952.
27. HAIR, G. W. y MEZEN, J. F.—Endocrinol., 29, 965, 1939.
28. HOWELL, H. H.—J. Exp. Med., 3, 245, 1898.
29. HILD, W.—Anat. Rec., 115, 320, 1953.
30. HANSTRÖM, B.—Ark. Zool., 2, 4, 187, 1952.
31. JORES, A.—Klinische Endokrinologie. Springer. Berlin, 1949.
32. KUHLENBRUCK, HARTWIG.—The human diencephalon. Conf. Neurologica. Suppl. 1954.
33. KARPLUS, J. P. y KREIDL, A.—Pflügers Arch., 129, 138, 1909; 135, 401, 1910; 143, 109, 1911; 171, 192, 1918; 215, 667, 1927; 219, 613, 1928.
34. LIEUTAUD, J.—Essais Anatomique. Paris, 1742.
35. LÖTHRINGER, S.—Arch. Mikr. Anat., 28, 257, 1886.
36. LANGB-COSACK, H.—I. Mitt. Dtsch. Z. Nervenheilk., 166, 499, 1951.
37. MORATO, M. J. X.—Acta Endocrin. Iber., 1, 209, 1951.
38. MERENYI, D.—Virchows Arch., 315, 534, 1948.
39. MAZZI, V.—Atnal. Zool., 8, 53, 1952.
40. MAC CONNELL, E. M.—Anat. Rec., 115, 175, 1953.
41. MAHONEY, W. y SHEEHAN, D.—Brain, 59, 61, 1936.
42. MAGNUS, R. y SCHAEFER, E. A.—J. Physiol., 27, 9, 1901.
43. MOSINGER, MICHEL.—Neuro-endocrinologie et Neuroergologie. Masson. Coimbra, 1954.
44. NOWAKOWSKI, H.—In Ciba Foundation Colloquia in Endocrinology, vol. IV. Londres, 1952.
45. OLIVEIRA E SILVA, J.—Da hipofise a neuro-endocrinologia. Tese. Coimbra, 1941.
46. OLIVER, G. y SCHAEFER, E. A.—J. Physiol., 18, 277, 1895.
47. O'CONNOR, W. J. y E. B. VERNAY.—Quart. J. Exper. Physiol., 31, 393, 1942.
48. POPA, G. T. y FIELDING, U.—Lancet, 2, 238, 1930.
49. ROUSSY, G. y MOSINGER, M.—Traite de Neuro-endocrinologie. Masson, 1946.
50. RIOLANO, J.—A sure Guide to chyrurgery. Traducido del latin por NICHOLAS CULPEPPER. Londres, 1657.
51. ROMELS, B.—Hypophyse (v. Mollendorff's Handb. Mik. Ant. Menschen, 6, 3, 1940).
52. RASMUSSEN, A.—Endocrinol., 23, 263, 1938.
53. RAMÓN y CAJAL, S.—Histología del sistema nervioso, volumen II, 1911.
54. RAUSON, S. W.—The anatomy of the nervous system from the standpoint of development and function. 7 th. ed. Philadelphia and London. Saunders, 1943.
55. STURM, A.—Dtsch. Med. Wschr., 589, 1948.
56. SWEDENBORG, E.—The brain considered anatomically, physiologically and philosophically, vol. I. ed. R. L. Tafel. Londres, 1882.
57. SPANNER, R.—Klin. Wschr., 30, 521, 1952.
58. SCHIEBLER, T. H.—Z. Zellf., 36, 563, 1952.
59. SHANKLIN, W. M.—J. Anat., 77, 241, 1947.
60. SINGER, C.—a) The evolution of Anatomy. London, 1925. b) Vesaltus and the Human Brain. London, 1952.
61. SPIEGEL, E. A. y SAITO, S.—Arb. a. d. Neurol. Inst. a. d. Wiener Univ., 25, 247, 1924.
62. SMITH, S. W.—Amer. J. Anat., 89, 195, 1951.
63. STUTINSKY, F.—C. R. Soc. Biol. Paris, 145, 367, 1951.
64. SCHARRER, E. y BERTA.—Physiol. Rev., 25, 171, 1945.
65. SPATZ, H., DIEPEN, R. y GAUPP, V.—Deutsch. Z. Nervenheilk., 159, 229, 1948.
66. THILNEY, F.—Bull. Neurol. Inst. New York, 5, 387, 1936.
67. TELLO, F.—Trab. Lab. Invest. Biol. Univ. Madrid, 10, 145, 1912.
68. TRENDLENBURG, P.—Erg. Physiol., 25, 364, 1926.
69. THOMSEN, ELLEN.—Publ. Ataz. Zool. Napoli, 24 (suppl.), 48, 1954.
70. TROSSARELLI, A.—Bull. d'Histologie, 12, 29, 1935.

71. VÁZQUEZ LÓPEZ, E.—Rev. Clin. Esp., 48, 138, 1953.
 72. VERNÉY, E. B. — Proc. Royal Society Lond., 135, 27, 1947.
 73. VOLT, M.—Brit. J. Pharmacol., 8, 193, 1953.
 74. WISLOCKI, G. B. y KING, L. S.—Amer. J. Anat., 58, 421, 1936.

75. WINGSTRAND, K. G.—Proc. Int. Orn. Congr., pág. 645, 1951.
 76. WEILL, J.—Le syndrome hypothalamique. Masson, París, 1954.
 77. ZUCKERMAN, S.—Lancet, 266, 739, 1954; 266, 789, 1954.
 78. ZILLER PÉREZ.—Ann. Fac. Cienc. Porto, 1940.

ORIGINALES

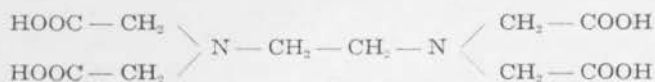
TRATAMIENTO DEL SATURNISMO CRÓNICO CON CALCIO E. D. T. A.

V. GILSANZ, J. M. PALACIOS y G. GILSANZ RICO.

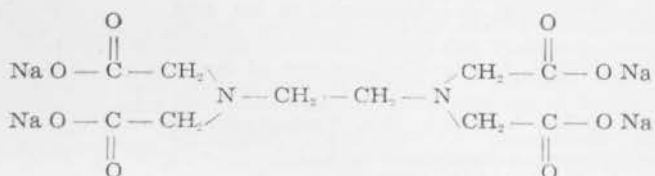
Clinica Médica Universitaria, Madrid. Profesor: V. GILSANZ.

Dada la poca eficacia de los tratamientos que se venían empleando en la intoxicación crónica por el plomo, ha sido grande el interés con que se ha acogido en todo el mundo la introducción de una nueva terapéutica que permite obtener la eliminación de grandes cantidades de plomo con inusitada rapidez y sin peligro de producir al enfermo cuadros tóxicos agudos secundarios a la movilización de sus depósitos plúmbicos. Ello es posible gracias al empleo de un agente quelatante, la sal disódico-cálcica del ácido etilen-diamin-tetra-acético (calcio E. D. T. A.).

El ácido etilen-diamin-tetra-acético es un compuesto poliamino - policarboxílico sintético de fórmula



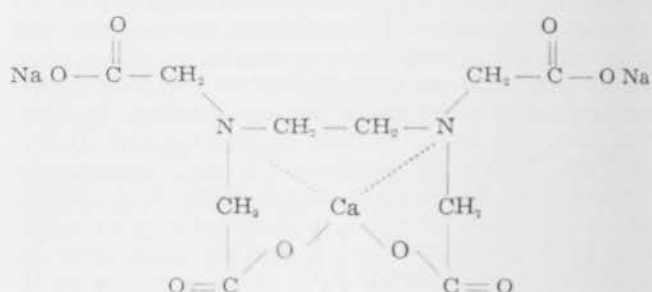
que viene usándose desde hace varios años en diversas industrias, habiéndolo empleado también los anatomopatólogos (HAHN¹, 1951; BIRGE² y cols., 1952) para decalcificar el tejido óseo. Su sal tetrasódica



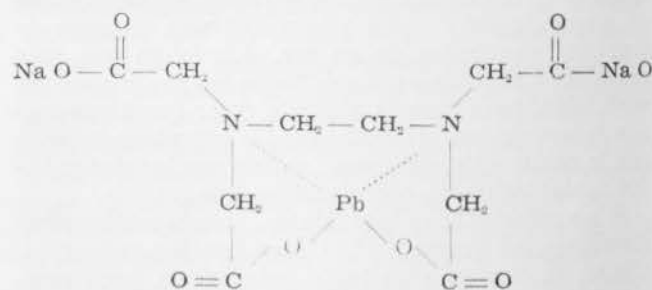
es hidrosoluble, formando con diversos metales compuestos cíclicos muy estables; este tipo de fijación de un ión metálico en un complejo no ionizable recibe el nombre de quelación, llamándose quelato metálico al producto resultante. La afinidad del ácido E. D. T. A., grande para el Na y K, es mayor para el Ca y Mg y aun más intensa para el Cu, Ni, Co y Pb, así como para otros metales como el itrio, americio y plutonio. Estas afinidades hacen que cuando se inyecta la sal tetrasódica del E. D. T. A. se combine fundamentalmente con el calcio sérico, que

se elimina en forma de quelato, produciéndose una hipocalcemia que puede conducir a la tetania (POPOVICI, RUBIN, REINOVSKY y GESCHICKTER³, 1950), propiedad ésta que fué utilizada por GELLHORN⁴ en el tratamiento de las hipercalcemias.

Si en lugar de la sal tetrasódica se emplea la disódico-cálcica (quelato cálcico) de fórmula



se evita la hipocalcemia (SPENCER y cols.⁵, 1952) y en cambio el calcio del complejo es desplazado de esta posición por alguno de los metales cuya afinidad por el E. D. T. A. es superior a la del calcio, en especial por el plomo. Fijado así el plomo en forma de quelato



es eliminado por la orina con gran rapidez y en forma inofensiva, puesto que no es ionizable. De este modo, aunque se eleve su nivel en sangre como paso previo a su eliminación renal, el enfermo no acusa síntoma alguno.

En 1952, RUBIN y cols.⁶ ensayaron este derivado cálcico del E. D. T. A. en el saturnismo experimental, usándolo ese mismo año en veterinaria HOLM y cols.⁷ y en el hombre BESSMAN, REID y RUBIN⁸. Posteriormente, han comunicado los resultados logrados en un pequeño número de casos con este tratamiento BELKNAP⁹, FOREMAN¹⁰, KARPINSKI¹¹, COTTER¹², HARDY, ELKINS, RUOTOLO, QUIMBY y BAKER¹³, BESSMAN,