

REVISTA CLÍNICA ESPAÑOLA

Director: C. JIMÉNEZ DÍAZ. Secretarios: J. DE PAZ y F. VIVANCO
Redacción y Administración: Antonio Maura, 13. Madrid. Teléfono 22 18 29

TOMO LX

15 DE MARZO DE 1956

NUMERO 5

REVISIONES DE CONJUNTO

SOBRE METABOLISMO CEREBRAL Y ALTERACIONES BIOQUÍMICAS EN LAS PSICOSIS ENDOGENAS (*)

R. REY ARDID.

Zaragoza.

Los fenómenos psíquicos, como todas las manifestaciones de la actividad humana, tanto normal como patológica, se verifican siempre a través del soma, y en él hemos de buscar el substratum material de sus trastornos. Refiriéndonos ahora exclusivamente a las grandes entidades clínicas de la Psiquiatría, que son las psicosis, no es pura casualidad el hecho de que, a medida que se han ido desarrollando las técnicas de investigación somática, se van descubriendo, poco a poco, las lesiones o alteraciones orgánicas subyacentes a muchas enfermedades mentales. El florecimiento de la era histológica, llegada a su mayor esplendor con los trabajos morfológicos de CAJAL, permitió describir los cuadros anatopatológicos cerebrales de todas las psicosis orgánicas, desde la parálisis general progresiva hasta las demencias senil y arterioesclerótica, las psicosis de ALZHEIMER y de PICK, la corea de HUNTINGTON, las psicosis postencefálicas, la esclerosis tuberosa, las oligofrenias, etc., etc. Por el contrario, los estudios histopatológicos, muy cuidados y tenaces, realizados por REICHARDT, ALZHEIMER, ELSATH, SPATZ, C. y O. VOGT, etc., en las psicosis llamadas endógenas (epilepsia, psicosis maníaco-depresiva y esquizofrenia), han resultado infructuosos, ya que no se han encontrado lesiones anatómicas cerebrales suficientemente constantes y demostrativas como para considerarlas patognomónicas de dichas psicosis. El fracaso de tales intentos hizo tomar nuevos vuelos a los psiquiatras "psicologizantes", que pretendieron dar explicaciones psicoanalíticas de las psicosis endógenas. Pero la exploración de las estructuras y de las funciones, tan-

to normales como alteradas, del sistema nervioso, no acaban con la histología clásica. Dejando aparte los avances conseguidos con la histofisiología y con la invención del microscopio electrónico (a la que tanto debe, por ejemplo, el conocimiento de los virus neurotropos), tenemos hoy a nuestra disposición numerosas técnicas de enorme sensibilidad y precisión que nos permiten ir descubriendo en los tejidos y en los humores del organismo alteraciones de su más íntimo metabolismo, que nos ponen sobre la pista del origen de muchos trastornos mentales y nerviosos, cuya causa radica, no en lesiones más o menos sutiles de las estructuras, sino en desviaciones metabólicas que alteran profundamente su fisiología y sus reacciones. Esto, unido a la paciente y brillante labor de los modernos bioquímicos, nos permite asegurar que una nueva era de progreso de la Neuropsiquiatría se nos avecina con las grandes conquistas de la bioquímica y nuestros conocimientos, cada vez más completos, del metabolismo del sistema nervioso. Este optimismo lo encontramos fundamentado, pues son muchos ya los frutos recogidos por dicho camino (oligofrenias fenipirúvicas, enfermedad de Tay-Sachs y otras dislipoidosis, trastornos del metabolismo del cobre y aminoaciduria en la enfermedad de Wilson, neuroavitaminosis, latirismo, etc., etc.), y con seguridad se multiplicarán en un próximo porvenir, no debiéndose omitir tampoco, a este respecto, la enorme contribución prestada a tales progresos presentes y futuros por el gran desarrollo de la Neurocirugía y de la Electroencefalografía, que tantos y tan importantes datos nos han proporcionado acerca de la fisiología fina del sistema nervioso.

Son ya muchas las escuelas psiquiátricas que enfocan sus investigaciones etiopatogénicas de las psicosis endógenas desde el punto de vista bioquímico, pudiendo citarse, en Europa, la de KRETSCHMER, en Tübingen, muchos de cuyos colaboradores (JAHN, GREVING, MALL, SCHEID, GJESSING, etc.) han contribuido con algunos hallazgos de interés. Por lo que respecta a Norteamérica, en el curso del presente trabajo podremos comprobar hasta qué punto se ha despertado el interés por estos problemas, de tal modo que en muchas clínicas y laboratorios se tra-

(*) Texto de la conferencia pronunciada el día 26 de enero de 1956 en el Instituto de Investigaciones Médicas del profesor JIMÉNEZ DÍAZ (Madrid).

baja afanosamente por descubrir las alteraciones metabólicas y endocrinas que presentan los enfermos de esquizofrenia, epilepsia y psicosis circular. Por nuestra parte, llevamos ya algún tiempo preocupados con estos mismos problemas, y en las páginas que van a seguir, al mismo tiempo que una revisión resumida de los mismos, haremos también una breve exposición de nuestros resultados, tratando de darles una interpretación a la luz de nuestros actuales conocimientos.

Una multitud de datos, algunos de ellos del dominio vulgar, nos enseñan que cuando el cerebro humano experimenta alteraciones en su metabolismo, sus funciones se alteran y en muchos casos aparecen trastornos neurológicos y psíquicos. Recordemos la simple embriaguez alcohólica y los estados de anoxia, por ejemplo. Pero la Psiquiatría experimental se encuentra ya en posesión de muchos datos que arrojan cierta luz sobre los posibles mecanismos de producción de no pocos síntomas psicopatológicos. Se conocen muchas drogas y sustancias químicas que, administradas al hombre, incluso a pequeñas dosis, producen trastornos psíquicos que persisten mientras la droga no es eliminada del organismo o neutralizada por él, y que en muchos casos originan cuadros que en ciertos aspectos recuerdan los de las psicosis endógenas. La bencedrina, la pervitina y otras aminas simpático-miméticas, dan lugar a cuadros expansivos y maniatiformes. Hay muchas drogas convulsivantes (cardiazol, azomán, acetilcolina, sales amónicas, alcanfor, etc.) que, administradas a dosis suficientes, provocan ataques que fenomenológicamente apenas se diferencian de las crisis epilépticas espontáneas. Pero incluso la sintomatología complejísima y variable de la esquizofrenia puede lograrse experimentalmente, a veces con una gran constancia y fidelidad por medio de diversas sustancias que la literatura americana comienza ya a llamar "esquizógenas", y de las cuales citaremos las más importantes: El cáñamo indiano (*cannabis indica*), llamado haschisch en Oriente y marihuana en Occidente (América del Centro y del Sur), es capaz de provocar cuadros esquizofrenoides con alucinaciones, alteraciones del humor, trastornos del yo, agitación, disgragación del pensamiento e incoherencia del lenguaje, etc., etc., que han sido muy bien descritos por MAZHAR OSMAR UZMAN y otros psiquiatras turcos como FAHREDDIN, KERIM, İHSAN SUKRU, etc., en 1939, y por el mexicano SALAZAR VINIEGRA en el mismo año. La mezcalina (alcaloide de una cactácea mejicana llamada *Anhalonium Lewinii* o *Echinocactus Williamsii*) es la 3-4-5-trimetoxifenil etil-amina y ha sido objeto de estudios psicopatológicos desde 1911, cuando KNAUER y MALONEY, a instancia de KRAEPELIN, la experimentaron en sí mismos, describiendo sus vivencias patológicas durante su intoxicación por dicho alcaloide, siendo frecuentes posteriormente los experimentos análogos, sea en psicólogos o psiquiatras (SERKO, 1913), sea en voluntarios mentalmente sanos o en enfermos psíquicos. El cuadro mezcalínico es análogo al que produce el haschisch, con las dos diferencias de que en el mezcalinismo no aparece el estado inicial de euforia e hiperactividad, y de que los elementos alucinatorios son mucho más vivos y coloreados. Según QUASTEL y WHEATLEY (1933), la mezcalina actuaría inhibiendo los procesos oxidativos cerebrales, probablemente interfiriendo el ciclo de KREBS, como parece probarlo el hecho de que sus efectos tóxicos pueden ser antagonizados mediante la administración de succinato sódico. Posteriormente, A. GEORGYI y cols. (1946) han encon-

trado también que este alcaloide inhibe la conjugación del ácido benzoico con la glicocola para formar ácido hipúrico. Y más recientemente (1954-55), W. BLOCK y PATZIG defienden la hipótesis de que las reacciones psicóticas de la mezcalina no se deberían a su acción directa sobre el cerebro, ya que la droga no siempre se halla presente en el tejido cerebral cuando ocurre la reacción, siendo probable que ésta sea una consecuencia de la formación, a nivel del hígado, de un complejo proteico en el que entra a formar parte la mezcalina. Otros alcaloides, como los extraídos de la *Opiuntia cylindrica* y de la *Rivea corymbosa*, producen trastornos psíquicos. La primera, estudiada en el Perú por GUTIERREZ NORIEGA (1948), da síntomas análogos a los de la mezcalina. La segunda, experimentada en sí mismo por OSMOND (1955), provoca una verdadera "parálisis de la voluntad", es decir, lo que podríamos llamar el reverso de los efectos de la bencedrina. Estudiando los principios activos del cornezuelo de centeno, STOLL y HOFFMANN descubrieron por casualidad la dietilamida del ácido lisérgico, dotada de gran toxicidad, y estudiada en 1949 por CONDRAU, quien comprobó que administrada a la dosis de 20 a 50 gammas es capaz de originar graves trastornos vegetativos y psíquicos que por una parte se asemejan a los de la mezcalina (cuadros esquizofrenoides) y por otra a los de la bencedrina (desinhibición, euforia, hiperactividad), efectos que pueden ser previamente o neutralizados por medio de la administración de serotonina o de reserpina. Su mecanismo de acción se ignora por el momento, habiéndose únicamente observado un notable descenso de la adrenalina, consecutivo a su administración, así como un aumento del monofosfato de hexosa en la sangre de acuerdo con los datos consignados en el reciente libro de MAC ELWAIN sobre bioquímica del sistema nervioso (1955).

Hace pocos meses, los investigadores canadienses PERETZ, SMYTHIES y GIBSON (abril, 1955), dan cuenta de otro tóxico desinhibidor y alucinógeno, el 3-4-5-trimetoxifenil-aminopropano (al que designan con el anagrama TMA), que administrado a la dosis de 1 a 8 gammas por kilogramo de peso, produce también cuadros análogos a los de la dietilamida del ácido lisérgico. Y por la misma época, HOFFER, OSMOND y SMYTHIES, experimentando con el adrenocromo (producto de oxidación de la adrenalina, que normalmente no se produce en el metabolismo de ésta), encontraron asimismo estados alucinósicos muy parecidos a los antes referidos, emitiendo la hipótesis de que quizás el ácido lisérgico actuaría interfiriendo el ciclo catabólico normal de la adrenalina, provocando una excesiva oxidación de la misma y originando la formación de adrenocromo, de acción neurotóxica. Recordemos, por último, la bulbocapnina (alcaloide de *Corydalis cava*), objeto de repetidas experiencias en animales por DE JONG, BARUK y la escuela de éste, en animales, y por DE GIACOMO en el hombre, la cual produce estados de rigidez muscular, negativismo y otros trastornos psicomotores que recuerdan muy vivamente los cuadros catatónicos observados en la clínica psiquiátrica.

No es sorprendente que, a la vista de los citados datos experimentales, haya psiquiatras que, al sentirse atraídos por esta senda, emitan hipótesis más o menos fundadas, invocando argumentos bioquímicos para explicar la patogenia de los procesos esquizofrénicos y, en general, de las diversas psicosis endógenas. Para no alargar demasiado nuestro trabajo, y teniendo en cuenta que la epilepsia está hoy

día casi absorbida por los estudios bioeléctricos, y que la psicosis maníaco-depresiva es bastante dócil a los tratamientos convulsivantes y a las modernas drogas (clorpromazina, reserpina, etc.), nos limitaremos solamente a la esquizofrenia, la cual, por otra parte, constituye por múltiples motivos el núcleo central del interés de la Psiquiatría moderna.

Hace ya muchos años (desde 1922) que BUSCAINO sostiene que los cuadros esquizofrénicos se deberían a la acción tóxica de cuerpos aminicos originados en el intestino por alteraciones disbacteriosicas, cuerpos que al no ser neutralizados en el hígado [sea por su abundante absorción portal, sea por su peculiar composición molecular, especialmente tóxica, sea porque su condición básica les permite atravesar la barrera hematoencefálica (*)], llegarían al cerebro por medio de la circulación general, influyendo desfavorablemente sobre su normal metabolismo (probablemente interfiriendo una o varias acciones enzimáticas) y dando lugar a los trastornos psíquicos que son propios de dicho síndrome. La razón por la cual cree BUSCAINO que dichos cuerpos psicotóxicos son de naturaleza aminica, estaría basada sobre dos hechos bien conocidos: uno de ellos, la extraordinaria riqueza de enzimas desaminizantes de los aminoácidos en el intestino, procedentes de su flora saprofita y mucho más de la patógena, y otro, la naturaleza aminica de la mayor parte de las sustancias tóxicas a que nos acabamos de referir más arriba. A pesar del tesón con que el citado autor italiano ha defendido sus teorías aminógenas de la esquizofrenia a través de más de treinta años, lo cierto es que no han encontrado gran repercusión en el mundo psiquiátrico, siendo probable que esto sea debido a la excesiva simplicidad por una parte y a la vaguedad, por otra, de tales hipótesis. En los numerosos trabajos de BUSCAINO se repite una y otra vez su concepción apriorística, sin que ésta sea reforzada por hechos o hallazgos decisivos, cual sería, por ejemplo, el aislamiento en la sangre u otros humores de estos enfermos de sustancias de composición bien concreta, que sean anormales en el metabolismo y que, inyectadas a animales de experimentación puedan ser capaces de provocar síntomas análogos; o que, neutralizadas en el organismo del paciente hicieran desaparecer su cuadro psicótico. Es cierto que el autor en cuestión ha aportado, de vez en cuando, datos de interés, cual es, por ejemplo, la llamada "reacción negra" de BUSCAINO en la orina de muchos esquizofrénicos, que consiste en un precipitado negro por el nitrato de plata en caliente, que sería debido a la presencia de aminas tóxicas con grupo imidazólico. Desgraciadamente, dicha reacción falta en no pocos esquizofrénicos, sobre todo crónicos, y por el contrario es positiva en casos de algunas psicosis agudas exógenas, sobre todo de origen tóxico. También otros autores han contribuido a robustecer la teoría aminotóxica de BUSCAINO, como son RIEDER, que en 1954 comprobó que sumergiendo renaújos y células de levadura (*saccharomyces cerevisiae*) en los líquidos orgánicos procedentes unos de personas normales y otros de esquizofrénicos, encontraron que estos últimos se mostraron tóxicos (sobre todo frente a los microorganismos) en 49 casos de los 64 ensayados. Por otra parte, los ingleses SHERLOCK, SUMMERSKILL, WHITE y PHEAR, han descrito en 1954 una grave encefalopatía de origen

portal, causada porque sustancias nitrogenadas tóxicas, de origen intestinal, pasan a la circulación general desde la vena porta, sea a través de un hígado enfermo incapaz de desintoxicarlas (tal podría ser el origen de más de un coma hepático), sea a través de vasos colaterales del sistema portal (tales como las ramas paraumbilicales y del ligamento suspensorio del diafragma), cuya luz es normalmente muy escasa, pero que pueden dilatarse enormemente por efecto de una hipertensión portal, desaguando entonces directamente en las ramas de la vena cava sin pasar por el filtro hepático.

Con posterioridad, el propio BUSCAINO, y últimamente FABING, de Ohio (1955), al observar que todos los tóxicos alucinógenos conocidos hasta la fecha, con la sola excepción del *cannabis indica*, poseen en sus principios activos el grupo indólico, sea efectivo, sea en potencia, han emitido la opinión de que podrían aparecer espontáneamente en el organismo ciertas sustancias indólicas, a través de diversos mecanismos originados por errores metabólicos, siendo dichas sustancias las responsables de los síntomas psíquicos de la enfermedad esquizofrénica. El autor americano citado ha propuesto las siguientes hipótesis, que podrían servir como base de trabajo para ulteriores investigaciones:

1. *Formación de adrenocromo.* — Normalmente la adrenalina parece ser inactivada por la monoamino-oxidasa, que la convierte en un aldehido, con eliminación de metil-amina y óxido de hidrógeno. Pero en determinadas circunstancias, cuando los mecanismos de oxidación catabólica de la adrenalina sobrepasan los límites normales, se produce un compuesto indólico derivado de la ortoquinona, llamado adrenocromo, dotado de acción neurotóxica muy intensa, como han demostrado recientemente HOFFER, OSMOND y SMYTHIES al provocar en sujetos voluntarios diversos estados psicóticos hasta de cuatro días de duración, tras una única inyección de 5 a 30 mg. del producto. Dichos cuadros psicopatológicos son muy semejantes a los que se producen por la dietilamida del ácido lisérgico. GREEN y RICHTER (1937) y luego MEYERHOF y RANDALL (1948) han demostrado que el adrenocromo es un activo transportador de hidrógeno, por lo cual inhibe la glucolisis cerebral, retardando la acción de la hexokinasa y de la fosfohexokinasa. Su acción tóxica es prevenida en el individuo normal por el glutatión y por el ácido ascórbico, que se opondrían a la formación de adrenocromo. También HAYMAN ha descrito efectos análogos por la acción de la por él llamada "adrenoxina", que sería un producto obtenido por una oxidación, todavía más avanzada, de la adrenalina. Admite FABING que, teniendo en cuenta que la adrenalina es un derivado de la tirosina, podría muy bien ocurrir que, fundamentalmente, la producción de adrenocromo y de adrenoxina pudiera originarse anormalmente como consecuencia de un defecto en el metabolismo de la tirosina o incluso de la fenilalanina, de la que ésta procede. SZATMARI, HOFFER y SCHNEIDER (1955) sugieren la posibilidad de que el adrenocromo o sustancias afines pudieran ser los responsables de ciertos síntomas de la esquizofrenia o quizás del propio proceso.

2. *Formación de triptamina.* — Hoy día parece definitivamente establecido que el metabolismo normal del triptófano (única fuente fisiológica del grupo indólico en el organismo) pasa por los siguientes estadios: de indolil-alanina, que es su composición, pasa por oxidación a 5-hidroxitriptófano, el cual, por descarboxilación, se transforma en 5-hidroxitriptamina o serotonina, la conocida hormona vasopres-

(*) Ya en 1935 demostró KING (*Journ. Anat.*, 69, 177, 1935) esta facilidad de las sustancias básicas para atravesar los endotelios cerebrales, hecho que ha confirmado recientemente ELKELES no sólo en cerebro, sino en corteza suprarrenal (*Lancet*, 2, 1.153, diciembre, 4, 1954).

sora descubierta en 1945 por RAPPOPORT. La desaminación oxidativa de la serotonina origina el ácido 5 - hidroxi - indolacético, verificándose, a partir de éste, las ulteriores reacciones catabólicas (ERSPAMER). Si por un error metabólico el triptófano, antes de ser oxidado, sufre la descarboxilación (que es la segunda fase del ciclo que acabamos de describir), se convierte en *triptamina*, que es una indol-tilamina, sustancia tóxica que, en manos del holandés NIEUWENHYZEN, se ha mostrado capaz de producir en gatos ciertos estados de catalepsia y de negativismo. Por nuestra parte, aventuramos la presunción de que quizás esta alteración metabólica del triptófano impediría en el organismo la normal producción de serotonina, con las consiguientes repercusiones desfavorables del déficit de esta hormona, cuya función en el cerebro debe tener gran importancia dada la elevada concentración a que se encuentra en los centros nerviosos.

3. *Formación de bufotenina.*—La serotonina, a que nos acabamos de referir en el párrafo anterior, puede también desaminada para convertirse en ácido 5 - hidroxi-indolacético, puede experimentar una metilación (como ocurre normalmente en la piel de los anfibios), originando la n-dimetilserotonina o bufotenina. Este compuesto indólico, inyectado a monos por EVARTS, produjo cuadros esquizofrenoides, y según STROMBERG, sería idéntico al principio activo de la cohoba, que inyectado en el hombre origina estados pasajeros de disociación psíquica.

4. *Formación de sustancias precursoras de las porfirinas.*—Pensando en los cuadros psicóticos de reacción exógena aguda que presentan algunos operados de prostatectomía y fracturados de cadera (en los cuales aparece porfirina, y quizás también precursores de la misma, en orina y en médula ósea) se ha supuesto que podría haber alteraciones metabólicas de este tipo en algunas esquizofrenias, sobre todo agudas, tanto más cuanto que el porfobilinógeno, aunque no es un indol, presenta en su estructura molecular gran afinidad con tal clase de compuestos.

Aunque lo expuesto más arriba no pasa, hoy por hoy, del terreno de las hipótesis, hay que reconocer que éstas parecen razonablemente fundadas en hechos experimentales bien comprobados. Añadamos, por otra parte, que se conoce ya bastante bien, gracias a las experiencias "in vitro", realizadas con cortes de cerebro por QUASTEL y WHEATLEY, en 1934, que el indol es un potente inhibidor de la respiración cerebral, habiendo demostrado HUTCHINSON y STOLZ, en 1941, que la administración de indol a ratas, en cantidades adecuadas para producir "in vitro" una inhibición del metabolismo cerebral valorable en un 30 a un 50 por 100, es capaz de provocar la aparición de convulsiones.

Es, pues, probable que algunas sustancias originadas fuera del cerebro (en intestino, hígado, glándulas suprarrenales, etc.), sea por procesos de fermentación anormal, sea por errores metabólicos, alteren profundamente el íntimo recambio de la célula nerviosa, alterando su fisiologismo y, por lo tanto, las funciones psíquicas. Esto es aceptado unánimemente, y en muchos casos está plenamente demostrado, por lo que respecta a las psicosis exógenas, principalmente endo o exotóxicas. En cuanto a las psicosis endógenas, sobre todo la esquizofrenia, la investigación se encuentra mucho menos avanzada, como acabamos de indicar en lo que antecede. No obstante, parece afirmarse cada día más la postura de psiquiatras clínicos como LUXENBUR-

GER y K. SCHNEIDER al postular una "somatosis" extracerebral como substrato material del proceso esquizofrénico. El hecho de que las hipótesis que especulan sobre la indole de dicho componente bioquímico sean tan variadas, no quiere decir que se invaliden una a otras. Pueden coexistir varias causas en un mismo caso, o pueden unas derivarse de las otras, o incluso puede cada una originar el mismo o parecido síndrome en casos diferentes, como estamos acostumbrados a observar en diversos capítulos de la Psiquiatría, ya que los modos de reacción del cerebro y del psiquismo ante las noxas capaces de alterarlo son mucho menos numerosos que estas mismas noxas. Convencidos, por lo tanto, de que la investigación bioquímica en Psiquiatría ha de resultar, a la larga, fecunda, hemos emprendido, en la medida modestísima de los medios a nuestro alcance, una serie de trabajos en este sentido, basados todos ellos, por ahora, en el análisis cromatográfico del líquido cefalorraquídeo de personas mentalmente sanas y de enfermos mentales, tanto agudos como crónicos. Hasta el presente nos hemos limitado al estudio de los aminoácidos, habiendo separado nuestro material en tres grupos: 1) Psicosis orgánicas (parálisis general progresiva, arteriosclerosis cerebral, demencia senil, etc.). 2) Psicosis involutivas. 3) Esquizofrenias. De los resultados interesantes obtenidos en los dos primeros grupos trataremos en otra ocasión, por no adaptarse a los mismos el título de este trabajo, razón por la cual daremos cuenta solamente, de un modo sumario, de nuestras observaciones en numerosos casos de esquizofrénicos agudos y crónicos.

Como se sabe desde las experiencias de J. D. SLOMON, HIER y BERGEM (1947), el líquido cefalorraquídeo contiene normalmente de la cuarta a la quinta parte de aminoácidos que el plasma sanguíneo. Este hecho, confirmado plenamente por otros muchos investigadores (TINELLI, CHRISTENSEN y colaboradores, ALEXANDER, KEMALI, BOULANGER y BERSERTE, NAFTALIN, TORRE, SCARCELLA, ZANALDA, etcétera, etc.), ha sido comprobado también por nuestro colaborador GIMENO ALAVA con cromatografía bidimensional en papel Whatman núm. 1, con fend y butanol acético como solventes y ninhidrina como revelador y empleando como método de la indispensable concentración del líquor el de LISSITZKY (extracción con acetona) con algunas modificaciones introducidas recientemente por PEG, GUILLÉN y GIMENO. Según nuestra ya copiosa experiencia, el cromatograma de aminoácidos normales del líquido cefalorraquídeo comprende estos cinco como constantes y presentes en mayor cantidad y citados en orden de mayor a menor concentración: ácido glutámico, glicocola, fenil-alanina (o quizás alfa-alanina), valina y leucina. Algunos autores como los ya citados italianos, TORRE, SCARZALLA y ZANALDA, pretenden haber comprobado la existencia en el líquor normal de otros aminoácidos en cantidades apreciables (más de 1 gamma por centímetro cúbico de líquido), pero lo cierto es que los que ellos citan, tales como la cistina, la arginina, la histidina y la tirosina, son mucho menos constantes y, en cualquier caso, aparecen en concentraciones sumamente pequeñas. En cuanto al triptófano, encontrado también en dos ocasiones por estos investigadores, no aparece en ninguno de nuestros líquidos normales ni patológicos, al menos en estado de pureza química, ni siquiera en algunos casos examinados de meningitis tuberculosa.

Una vez establecido nuestro mapa cromatográfico del líquor normal en la forma indicada (omitimos

aquí los detalles técnicos, que podrán encontrarse en fecha próxima en otros trabajos que tenemos en preparación con nuestros colaboradores), pasamos a realizar el examen correspondiente a nuestros enfermos de esquizofrenia, tanto de nuestros Servicios hospitalarios como de la clientela particular. El protocolo comprende más de un centenar de casos, que pueden clasificarse en dos grupos: uno, de agudos (antes, durante y después de tratamientos biológicos), y otro, de crónicos. Comparando entre sí los cromatogramas de ambos grupos, sorprenden las enormes diferencias existentes entre unos y otros. En los pacientes que sufren un proceso agudo en plena actividad (sobre todo si se trata de cuadros catatónicos con abundantes síntomas exógenos), el mapa cromatográfico es mucho más rico y poblado. Contiene manchas más numerosas y de mayor extensión que en los normales, aunque nada específico hemos podido descubrir hasta el momento. Resulta muy significativa esta superabundancia de aminoácidos, que, por lo demás, es análoga e indiferenciable de la que hemos observado en otros muchos casos de procesos cerebrales de la más variada índole, tanto inflamatorios como traumáticos, metabólicos o tumorales. Diriase que siempre que el cerebro sufre, por cualquier causa que fuere, una agresión directa o indirecta a su parénquima, responde con un paso al líquido espinal de mayor cantidad de aminoácidos y de mayor número de éstos. Veremos luego cuál es la interpretación que damos provisionalmente a tales hechos. Cuando repetimos el cromatograma a un mismo enfermo en diversos estadios de la evolución de su proceso, encontramos también datos interesantes. Los tratamientos biológicos en general (electroshock, insulina, bombeo espinal, etc.) aumentan casi siempre la hiperaminoacidermia, si la extracción del líquido se hace pocas horas después del choque o de la intervención correspondiente; pero si el curso es favorable, evolucionando hacia la remisión, el mapa cromatográfico tiende a normalizarse con mucha mayor rapidez que si el proceso se muestra implacable y cursa hacia la cronicidad. Por último, los cromatogramas de los esquizofrénicos residuales, es decir, en fase de cronicidad, y sin ningún signo clínico de actividad procesal, no suelen presentar diferencias con los de las personas normales, lo que demuestra que en tal tipo de pacientes se ha restablecido por completo el equilibrio de aminoácidos entre el cerebro y el líquido cefalorraquídeo. Estos últimos datos están de acuerdo con el concepto actual de la esquizofrenia, en la cual, una vez terminada la fase aguda, el proceso se va inactivando hasta llegar a un estado de equilibrio más o menos estable en el que unas veces (las menos) la normalización del psiquismo es completa (remisiones absolutas), otras queda un defecto más o menos intenso o huella indeleble del proceso (remisiones incompletas o con defecto) o, por último, la personalidad sufre una total y definitiva disgregación (esquizofrenia residual o crónica). En cualquiera de estos tres casos asistimos, por así decirlo, a las consecuencias del proceso agudo; el estado del enfermo representa algo así como lo que ha podido rescatarse después del incendio. No deben, pues, sorprendernos los datos que nos proporciona la cromatografía, con grandes modificaciones durante el brote agudo y con una normalización del mapa de los aminoácidos en la fase residual.

La interpretación que, de momento, podemos dar a tales hechos es la siguiente: Aunque la principal actividad metabólica del cerebro se realiza a ex-

pensas de la glucolisis, se ha demostrado que también es capaz de sacar abundante energía de otros muchos procesos bioquímicos, entre los cuales, como es sabido, ocupa el ácido glutámico un lugar preferente. Los trabajos de HYDEN ponen de manifiesto que el cerebro necesita permanentemente prótidos, sobre todo en los momentos de más intensa actividad, los cuales son degradados durante su trabajo funcional y reconstruidos en los períodos de reposo. Tanto es así, que, como demostraron FRIEDBERG y GREENBERG en 1947, el cerebro es, junto con el riñón, el órgano más rico en aminoácidos. A la vista de tales hechos, podría muy bien ocurrir que las causas, aun desconocidas en su esencia, que originan el desencadenamiento del brote esquizofrénico, diesen lugar a una anárquica actividad proteolítica de la sustancia cerebral y a una incapacidad de ésta para la resíntesis de las proteínas a expensas de los aminoácidos liberados, sea por un insuficiente reposo funcional, en el cual se realiza dicha resíntesis, sea por el fallo de algún elemento enzimático o coenzimático necesario para que tal función se realice. Ahora bien, tales alteraciones del metabolismo cerebral no son en modo alguno específicas de la esquizofrenia, ya que, como hemos indicado más arriba, la misma hiperaminoacidermia se observa cuando el cerebro sufre cualquier otro tipo de agresión, sea ésta tóxica, infecciosa, tumoral o traumática. Así, pues, nos encontramos ante lo que podría llamarse una forma de reacción del cerebro, cuya traducción bioquímica sería o bien una excesiva proteolisis o una insuficiente proteosíntesis o ambas cosas a la vez.

Pensando así, y a pesar del indudable interés que a nuestro juicio encierran los hallazgos descritos, éstos no hacen sino enriquecer nuestros conocimientos sobre ciertos aspectos de la patoquímica del cerebro, pero en modo alguno arrojan luz sobre el fundamental substratum biológico de la esquizofrenia, cuyos acusados perfiles clínicos sugieren la existencia de uno o varios trastornos metabólicos que sin duda le son peculiares. En la modesta medida de nuestras fuerzas y nuestros medios, nos proponemos continuar la investigación iniciada, explorando las posibles alteraciones de otros componentes del líquido cefalorraquídeo, algunas de las cuales se encuentran ya en marcha, y de cuyos resultados nos proponemos informar en momento oportuno.

BIBLIOGRAFIA

- KRETSCHMER, E. — *Körperbau und Charakter*, 18. Aufl. Springer, 1946.
 JAHN, D. — *Dtschr. Ztschr. f. Nervenheilk.*, 135, 1935.
 GREVING, H. — *Ibid.*
 MALL, G. — *Z. Neurol.*, 171, 685, 1941.
 MALL, G. — *Z. Neurol.*, 172, H. 5, 1941.
 GIESING, R. — *Acta Psychiatr. (Kbh.)*, supl. 47, 93-225, 1947.
 MAZHAR OSMAR UZMAN. — Com. al Comité del Optio de la Soc. de Nac. Gin., 1939.
 REY ARDID, R. — *Clin. y Laborat.* Zaragoza, dic. 1940.
 SALAZAR VINUEZA, L. — *Arch. de Neur. y Psiq. de Méjico*, 2, 3, 1939.
 KNAUER, A. y MALONEY, W. J. M. A. — *Jour. Nerv. Ment. Dis.*, 40, 425-462, 1913.
 SERKO. — *Jour. Psychiatr.*, 34, 355, 1913.
 QUASTEL, J. H. y WHETLEY, A. H. M. — *Bioch. Jour.*, 27, 1.609, 349, 1933.
 GEORGYI, A., FISCHER, R., WEBER, R. y WEISS, P. — *Schw. Med. Wschr.*, 78, 1.194, 1948.
 GUTIÉRREZ NORIEGA, C. y CRUZ, G. — *Rev. de Neuropsiq.*, 11, 154, Lima, 1948.
 OSMOND, H. — *Jour. Ment. Sci.*, 101, 526, julio 1955.
 STOLL, A. y HOFFMANN, A. — *Helv. Chim. Acta*, 26, 944, 1943.
 MC ILWAIN. — *Bioch. of the nervous system*. Churchill, Londres, 1955.
 PERETZ, D. I., SMYTHIES, J. R. y GIBSON, W. C. — *Jour. Ment. Sci.*, 101, 317, 1955.
 HOFFER, A., OSMOND, H. y SMYTHIES, J. R. — *Jour. Ment. Sci.*, 100, 29, 1954.
 DE JONG y BARUK, H. — *Rev. Neurol. Paris*, enero 1929.

- DE GIACOMO.—Boll. Soc. Ital. Biol. Speriment., 5, 5, 1930.
 BUSCAINO, V. M.—Riv. Pat. Nerv. e Ment., 27, 178, 1922.
 BUSCAINO, V. M.—Ibid., 28, 437, 1923.
 BUSCAINO, V. M.—Acta Neurol., 504. Nápoles, 1951.
 BUSCAINO, V. M.—Acta Neurol. Polyclin. Nápoles, 1953.
 RIEDER, H. P.—Confilia Neurol., 14, 65, 1954.
 SHERLOCK, S., SUMMERSKILL, W. H. J., WHITE, L. P. y
 PHEAR, E. A.—Lancet, 2, 453, 1954.
 BUSCAINO, V. M.—Riv. Pat. Nerv. e Ment., 27, 178, 1922.
 FABING, H. D.—Neurology, 5, 603, 1955.
 GREEN, D. E. y RICHTER, D.—Biochem. Jour., 31, 596, 1937.
 MEYERHOFF, O. y RANDALL, L. O.—Arch. Biochem., 17, 171,
 1948.
 SZATMARI, A., HOFFER, A. y SCHNEIDER, R.—Amer. Jour.
 Psych., 111, 603, 1955.
 NIEUWENHUYZEN, F. J.—Proc. Koninkl. Akad. v. Wetensch.
 Amst., 39, 9, 1936.

- SOLOMON, J. D., HIERS, S. W. y BERGEM, O.—Jour. Biol. Chem., 171, 695, 1947.
 QUASTEL, J. H. y WHEATLEY, A. H. M.—Bioch. Jour., 28, 1.521, 1934.
 HUTCHINSON, M. C. y STOTZ, E.—Jour. Biol. Chem., 140, 65, 1941.
 TINELLI.—Riv. Neurol., 15, 142, 1946.
 CHRISTENSEN y cols.—Jour. Biol. Chem., 163, 151, 1947.
 KEMALI.—Acta Neurol., 6, 312, 1951.
 TORRE, M., SCARZELLA, R. y ZANALDA, A.—Boll. Soc. It. Biol. Sper., 29, 2, 1953.
 LISSITZKY, S. G., CESARIRE, F. y MASSONET, R.—Bull. de la Soc. de Chem. Biol., 36, 655, 1954.
 FEG, V., GUILLÉN, G. y GIMENO, A.—Clin. y Lab., 348, 1955.
 HYDEN, H.—Acta Physiol. Scand., 6, 17, 1943.
 FRIEDBERG, F. y GREENBERG, D. M.—Jour. Biol. Chem., 168, 405, 1947.

ORIGINALES

OBSERVACIONES SOBRE LA NATURALEZA Y FISIOPATOLOGIA DE LA JAQUECA

C. JIMÉNEZ DÍAZ, L. LORENTE, M. MARCOS
 y A. ORTEGA.

Clinica Médica e Instituto de Investigaciones Médicas.
 Universidad de Madrid.

La jaqueca es una enfermedad que suscita un especial interés. Nosotros hemos realizado numerosos estudios sobre ella durante veinticinco años haciendo sucesivas publicaciones, una parte de las cuales son mencionadas en este escrito. Este interés no procede solamente del aspecto práctico, su frecuencia y la necesidad de realizar un tratamiento, sino también del aspecto científico. Constituye, en efecto, una enfermedad que plantea problemas patogénicos de vivo interés y aplicación muy general. En ella se ve la importancia decisiva del factor constitucional, de una personalidad peculiar, que hemos llamado "constitución migranoide"¹ de base genotípica, heredada, sobre la que se inscriben los paroxismos. Es otro de sus aspectos interesantes este carácter cíclico de los fenómenos, de oscura naturaleza, aunque la observación atenta de los casos permita descubrir diversidad de factores desencadenantes. El análisis detenido del cuadro clínico en la crisis, o de los síntomas disreactivos que se pueden considerar "equivalentes", que aparecen frecuentemente antes de que el cuadro de cefalea se presente (jaqueca infantil), y en la vida ulterior pueden alternar o sumarse en la crisis de dolor de cabeza, demuestra que este síntoma es uno, el más llamativo sin duda, pero no el único. En los paroxismos cílicos de la jaqueca el análisis de los síntomas demuestra una repercusión amplia sobre las funciones orgánicas, verdadera "tempestad vegetativa". Por último, cuando en el curso de los años se ha tenido ocasión de seguir tiempo prolongado enfermos de jaqueca vistos en fase funcional, se adquiere el cono-

cimiento de la frecuencia con que se presentan en estos enfermos ciertas enfermedades orgánicas. Bajo este aspecto el conocimiento de estas sintropías constituye un ejemplo del paso de la enfermedad funcional a la enfermedad orgánica. Algunos de estos aspectos que enumeramos merecen algún comentario, aunque obviamente breve, remitiendo al interesado a otras publicaciones nuestras^{2, 3 y 4}.

1. *La herencia es la base de la constitución migranoide.*—En el siglo XVIII, en varios escritos se afirma el papel de la herencia (LENZ⁵). Diversos autores que se han ocupado especialmente de la jaqueca han hecho posteriormente una demostración objetiva (HENSCHEN, MOEBIUS, AUERBACH, etc.). ALLAN⁶ hizo un estudio matemático estadístico profundo de un amplio material; el 83,3 por 100 de los descendientes de 56 familias en las que ambos padres tuvieron jaqueca la manifestaron asimismo, y en el 91,4 por 100 de los enfermos de jaqueca el interrogatorio permite descubrir el antecedente positivo. JIMÉNEZ DÍAZ y DE OYA⁷ pudieron hacer un estudio detallado en 275 casos, obteniendo en resumen herencia positiva en 90,5 por 100 de ellos. La mayor frecuencia de la transmisión por la madre es de gran resalte: en el 73,1 por 100 de los casos, en efecto, la herencia fué por vía materna. No se puede decir que la herencia, probablemente de tipo dominante, esté ligada, pero sí favorecida por el sexo femenino. Cabría también interpretarse la herencia en la jaqueca como debida a un gen recesivo "with a penetrance of near 70%", como suponen GOODEL y cols.⁸. El resultado sería el mismo, pero no tenemos pruebas para adoptar uno u otro punto de vista.

La constitución migranoide no está asociada a un hábito anatómico determinado, aunque sea más frecuente en asténicos, sino que se revela en peculiaridades de reacción psíquica y física. Nosotros hemos descrito los caracteres de esa constitución¹ y³ en detalle. MARCUSSEN y WOLFF⁹ han hecho por su parte un agudo y