

EDITORIALES

LA ENFERMEDAD DE LOS SILOS

Hasta el presente las comunicaciones sobre fenómenos aparecidos en sujetos que penetraban en los silos se referían exclusivamente a la consecuencia de la privación de oxígeno o bien al exceso de anhídrido carbónico. Sin embargo, el empleo progresivamente creciente de preparados nitrogenados en agricultura ha planteado un problema en el ensilado, como consecuencia de la liberación de óxidos de nitrógeno en estos locales. La lectura de dos trabajos recientemente aparecidos, uno de LOWRY y SCHUMAN y otro de GRAYSON ponen de actualidad la revisión de los síndromes producidos en sujetos que penetran en los silos o se hallan en sus proximidades cuando recientemente se ha introducido la cosecha.

Aparece como indudable que el agente productor del proceso es el dióxido de nitrógeno (NO_2), que está siempre parcialmente polimerizado como tetraóxido (N_2O_4); cuando se inhalan estos productos lo hacen en la proporción respectiva del 30 y 70 por 100; el tetraóxido reacciona con el agua del tracto respiratorio produciendo ácidos nítrico y nitroso y el dióxido reacciona con el agua y el oxígeno del aire para producir ácido nítrico y óxido nítrico, y estos ácidos reaccionan con las sales alcalinas de los tejidos del tracto respiratorio formando nitratos y nitritos, y así se explica su acción irritativa; los nitratos no tienen efecto, pero los nitritos, cuando se absorben, ejercen una acción general, pero cuyo fenómeno no juega papel alguno en la intoxicación.

En este punto el problema, MCADAMS registró un caso de bronquiolitis obliterante como consecuencia de una inhalación accidental de dióxido de nitrógeno y el curso clínico de la víctima fué idéntico al que se observa en los que enferman en los silos. LOWRY y SCHUMAN requirieron la colaboración de los agrónomos BRIGGS, JEZESKI y OTIS ante las dificultades de poder medir directamente la concentración del dióxido de nitrógeno en los silos, y para ello se han valido de la construcción de silos en miniatura, en los que se podían estudiar las propiedades de diferentes cosechas con respecto a su valor potencial en el ensilaje; cabía alterar la temperatura, humedad, contenido en nitratos y otros factores, controlándolos exactamente y pudiéndose recoger y analizar los productos gaseosos de la fermentación bajo diferentes condiciones. Los datos previos obtenidos indican que, aunque las cantidades de gas varían considerablemente con las condiciones de crecimiento, se forma una cantidad sorprendentemente grande de dióxido de nitrógeno durante la primera semana de fermentación, y así las concentraciones observadas oscilaron entre 200 a 4.000 partes por millón. La evolución del gas comienza a las pocas horas después de haberse iniciado la repleción del silo, alcanza el máximo entre uno y dos días después y continúa a ritmo decreciente durante una semana o más. Los citados autores subrayan también que los óxidos de nitrógeno se derivan casi por completo de los nitratos inorgánicos en la planta, y así la concentración potencial del gas es groseramente proporcional a la concentración en nitratos de la cosecha almacenada; los factores conocidos que aumentan los nitratos de la planta son la sequedad, suelo fuertemente nitrado y la inmadurez de la propia planta; la tendencia en la agricultura moderna hacia el empleo creciente de nitratos orgánicos en las mezclas de fertilización y también de otros compuestos químicos comerciales que contienen nitrógeno favorecen el aumento en las concentraciones altas de nitratos en las cosechas.

DELANEY, SCHMIDT y STROEBEL han referido recientemente dos casos de neumonitis grave en agricultores

que trabajaban en el interior de silos que almacenaban maíz; uno de ellos murió a los cinco días de haber limpiado un silo y llenarlo con una nueva cosecha, y el segundo desarrolló una enfermedad pulmonar crónica al cabo de un mes de haber trabajado en el silo, pero a las tres semanas se recuperó. GRAYSON describe dos casos de neumonitis aguda, de los cuales uno murió de edema pulmonar a las veintinueve horas de la exposición y otro se restableció.

Finalmente, LOWRY y SCHUMAN refieren cuatro casos que penetraron en los silos un día o dos después de haberlos llenado con maíz y que notaron humos irritantes, experimentando síntomas respiratorios de diferentes grados de intensidad. Dos de estos enfermos murieron y los otros dos se recuperaron. En los cuatro enfermos observaron los puntos cardinales considerados como característicos del cuadro clínico de la enfermedad de los silos con bronquiolitis obliterante: 1) Historia de inhalación de gas irritante en el interior o cerca de un silo al cabo de un tiempo breve (de pocas horas a tres o cuatro días) después de haberse iniciado la plenificación. 2) La apreciación inmediata de tos y disnea con sensación de colapso e intensa astenia, fenómenos que no desaparecen durante toda la enfermedad. 3) Hay un período de dos a tres semanas después de la exposición que se caracteriza por una remisión relativa de los síntomas, aunque persiste cierto grado de tos, malestar y disnea, y progresa la astenia. 4) Comienzo de una segunda fase de enfermedad aproximadamente a las tres semanas de la exposición inicial, acompañándose frecuentemente de escalofríos, con fiebre, disnea progresivamente más intensa, cianosis y tos, que no responden a la administración de antibióticos, oxígeno o broncodilatadores y conducen a la muerte o a la recuperación entre las tres y media y seis semanas después de la exposición. 5) Se auscultan numerosos estertores inspiratorios finos o medianos por todos los campos pulmonares, junto con escasos estertores húmedos espiratorios y predominios de los silbantes de tipo asmático durante la espiración (indicativos de la obstrucción de los bronquios pequeños y bronquiolos). 6) El estudio radiológico del tórax revela una infiltración uniforme de todo el tejido pulmonar con innumerables opacidades nodulares de discreto tamaño; este radiograma típico no puede diferenciarse del de la tuberculosis miliar aguda o de cualquier otro proceso que exhiba una nodulación miliar difusa, encontrándose las confluencias de las lesiones en los casos graves y avanzados. 7) Los estudios de laboratorio demuestran una leucocitosis neutrófila moderada o marcada y en los últimos estadios de la enfermedad se ve un aumento de las cifras de carbónico en sangre, indicando la retención de este gas a pesar del esfuerzo respiratorio extremado, lo que constituye un mal signo pronóstico; todos los demás datos de laboratorio son totalmente negativos.

Los cuatro enfermos de LOWRY y SCHUMAN correspondían a una bronquiolitis fibrosa obliterante, ya que este diagnóstico se confirmó en la autopsia de dos de ellos. Sin embargo, no acaban con esta forma los tipos y grados de la lesión del sistema respiratorio que pueden producirse por la inhalación de dióxido de nitrógeno, tanto clínica como experimentalmente, bien generada en un silo o en otro sitio. La mayoría de las comunicaciones en relación con la intoxicación por dicho producto se refieren siempre a casos fatales, de los que están registrados un buen número. VON OETTINGEN refería en 1941 por lo menos 175 casos fatales documentados como consecuencia de la inhalación de este gas anteriores a dicha fecha; las víctimas murieron de edema pulmonar agudo en su mayor parte y sobrevivieron

un tiempo muy corto que osciló entre una hora y menos hasta un máximo de unos tres días después de la exposición; otro grupo distinto de individuos, pero más pequeño, murieron por bronquiolitis obliterante, que tuvo lugar, aproximadamente, de tres a cinco semanas después de la exposición al gas. Finalmente, es razonable suponer que la inhalación de dióxido de nitrógeno en una cantidad menor de la necesaria para originar la muerte puede producir cierto grado de lesión en la mucosa bronquial o bronquiolar, como sugiere WIRTH. Los individuos expuestos a tales concentraciones subletales sobreviven presumiblemente a la experiencia y pueden desarrollar pequeños síntomas o incluso ninguno (LEHMANN y HASEGAWA). Para completar el cuadro de la enfermedad de los silos se precisa un numeroso estudio ulterior de la clínica de tales supervivientes, tanto humanos como también de los animales de experimentación. Existen diferentes tipos y grados de lesiones broncopulmonares por el óxido de nitrógeno que es preciso comprender mejor y la bronquiolitis obliterante ocupa un puesto entre los tipos más graves de la intoxicación por dióxido de nitrógeno como consecuencia de los vapores de los silos.

De los dos casos de DELANEY antes citados es verosímil que el segundo presentara una bronconeumonía confluente más bien que una bronquiolitis obliterante verdadera. Estos casos sirven para reforzar la sugerencia de que en la enfermedad de los silos existen numerosas variedades que difieren ampliamente y cuyo grado de gravedad depende de la concentración de dióxido de nitrógeno inhalado y de la duración de la exposición en cada caso individual. Es lógico que las condiciones de exposición puedan variar ampliamente, y el único rasgo clínico esencial común a todos los casos es una historia clara de inhalación reciente de humos irritantes dentro o en las proximidades de un silo.

En el momento actual puede, pues, asegurarse que se produce la intoxicación por dióxido de nitrógeno como resultado de la inhalación de los humos que se desprenden en el ensilado fresco. Está planeado un trabajo experimental que defina finalmente con mayor claridad el límite y seguridad de la concentración de dióxido de nitrógeno en el aire inspirado y también están en curso estudios con el fin de designar exactamente cuánto tiempo debe transcurrir después de llenar un silo hasta que se acumule una cantidad peligrosa de dióxido de nitrógeno y, al mismo tiempo, podrá determinarse la duración máxima del período peligroso. Por último, se desarrollará una sencilla prueba cualitativa para el dióxido de nitrógeno, que deberá ser lo suficientemente práctica y fácil de realizar, de forma que el agricultor que la emplee sepa cuándo puede entrar con seguridad en el silo.

Existen medidas de prevención sencillas, por lo menos teóricamente. Se recomienda no entrar en un silo hasta los siete días de haberse llenado y proporcionar una buena ventilación en la base del silo durante este período, de forma que los gases tóxicos puedan ser extraídos. En cuanto al tratamiento del proceso una vez establecido, ya decíamos que la terapéutica con oxígeno, broncodilatadores y antibióticos no es eficaz, pero LOWRY y SCHUMAN trataron a dos de sus casos, cogidos precozmente en el accidente, con esteroides adrenocorticales con un éxito bastante aparente, por lo que recomiendan el empleo de dosis fuertes de hidrocortisona o prednisona; sin embargo, recomiendan asegurarse bien en el diagnóstico, puesto que, como el cuadro radiológico es muy similar al de infecciones difusas, especialmente la tuberculosis miliar, en tal situación el empleo de corticoesteroides no es la forma más adecuada del tratamiento, exigiéndose para su empleo una historia indudable de la inhalación de gas o humos irritantes en el interior o en las proximidades de un silo recién llenado.

BIBLIOGRAFIA

- BRIGGS, R. A.; JEZESKI, J. J., y OTIS, C. K.—Cit. LOWRY y SCHUMAN.
 DELANEY, L. T.; SCHMIDT, H. W., y STROEBEL, C. F.—Proc. Staff. Meet. Mayo Clin., 31, 189, 1956.
 GRAYSON, R. R.—Ann. Int. Med., 45, 393, 1956.
 LEHMANN, K. B., y HASEGAWA, K.—Arch. Hyg., 77, 323, 1913.

- LOWRY, T.—Univ. Minn. M. Bull., 203, 1956.
 LOWRY, T., y SCHUMAN, L. M.—Univ. Minn. M. Bull., 27, 20, 1956.
 LOWRY, T., y SCHUMAN, L. M.—J. A. M. A., 162, 153, 1956.
 MCADAMS, A. J.—Am. J. Med., 19, 314, 1955.
 VON OETTINGEN, W. F.—Cit. LOWRY y SCHUMAN.
 WIRTH, W.—Arch. f. exper. Path. u. Pharmacol., 157, 281, 1930.

LA MENOPAUSIA Y EL CANCER DE MAMA

SCOWEN pudo ver que la presentación de la menopausia, tanto natural como artificial, era uno de los principales factores en la regresión del crecimiento tumoral del cáncer de mama. Como se sabe, dicho estado se manifiesta por un descenso en la producción de estrógenos y modificación en la función del lóbulo anterior de la hipófisis con un gran aumento en la actividad gonadotrófica. En vista de ello, se sugirió que probablemente la regresión dependía de una combinación de dichas circunstancias más bien que una sencilla supresión de los estrógenos y que el concepto de la dependencia estrógena simple no podía afirmarse totalmente.

Pero es que, además, al cabo de meses o años después de la menopausia asciende nuevamente la cifra de estrógenos con descenso de las gonadotropinas, provocando un patrón semejante a lo que ocurría en el estado premenopáusico; en este estadio se presenta una aceleración en el crecimiento del cáncer de mama metastático, como ocurría antes de la menopausia, pero la provocación de un nuevo estado menopáusico por medio de la adrenalectomía origina otra regresión del crecimiento tumoral. No obstante, aunque dicha secuencia de hechos es cierta para la mayoría de los casos existen algunas enfermas que no siguen dicho patrón. CLEMMESSEN, CLEMMESSEN y BUSK y ANDERSON y colaboradores han confirmado que existen dos acmés en cuanto a la incidencia del cáncer de mama, que tienen lugar, aproximadamente, en el período de cinco años que precede o sigue a la menopausia; parece que el descenso en la incidencia durante la menopausia coincide con el descenso consiguiente en la actividad estrogénica. Pero, naturalmente, esto puede influenciar sólo aquellos carcinomas que son primariamente hormonal-dependientes y, así, habitualmente afecta sólo al 45 por 100 de las enfermas.

Con el fin de reforzar los resultados del tratamiento local con los efectos beneficiosos naturales, aunque temporales, de la menopausia, se ha ensayado por TAYLOR y SMITH y SMITH la mastectomía radical combinada con la ovariectomía bilateral en mujeres premenopáusicas y la comparación de estos casos con los tratados exclusivamente por mastectomía radical demuestra que la ovariectomía disminuye la incidencia de la presentación de metástasis en el período de tres a cinco años después de la operación. Por otro lado, HUGGINS ha demostrado por un análisis de sus enfermas tratadas por adrenalectomía, que las posibilidades de regresión son proporcionales al intervalo transcurrido entre la mastectomía y la adrenalectomía y que estas posibilidades son el 60 por 100 cuando el intervalo era de cinco años. Estas observaciones en su conjunto reflejan bien las historias de las enfermas con cáncer de mama y explican la variabilidad en el progreso de la enfermedad.

HADFIELD y HOLT han estudiado tres grupos de enfermas con cáncer de mama separadas según su dependencia o independencia estrogénica y la conducta frente a la terapéutica con estilbestrol. En el primer grupo de 19 enfermas con dependencia estrogénica encuentran diversos rasgos comunes a todas ellas: la regresión de las metástasis con la menopausia o la castración; la reactivación de las metástasis al cabo de meses o hasta cinco años después, que podía controlarse por la adrenalectomía; además, la administración de estilbestrol agravaba en ocasiones el crecimiento metastático. En caso positivo, se sugeriría verosimilmente una respuesta similar a la obtenida por la extirpación de los ovarios o las suprarrenales. En el segundo grupo de 11 enfermas

de tumores con independencia estrogénica encuentran que no se produce ningún efecto sobre las metástasis con la aparición de la menopausia o la castración; que no se obtiene ningún efecto por la adición o supresión de hormonas, y rápida e inexorable progresión de las metástasis. Por último, refiere siete enfermas en las que se produjo la regresión por la administración de estilbestrol; la mayoría de estas enfermas estaban en el período de diez años postmenopáusicas; la regresión fué sorprendente y duró a menudo durante cierto número de años, aunque reconocen que esta respuesta parece ser la excepción más que la regla. Consideran que estos últimos casos son dependientes primariamente de la hipofisis, y el estilbestrol actuaría descendiendo la secreción de hormona mamotrópica por la hipofisis.

Hay que reconocer, pues, que el tratamiento del cáncer de mama metastásico es todavía empírico y que sólo podrá dársele una base científica cuando puedan realizarse con facilidad pruebas específicas en cuanto a los diversos factores que puedan influenciar el crecimiento del cáncer de mama, pero, por el momento, la observación de los casos clínicos bajo tratamiento puede proporcionar una información útil sobre el curso de la enfermedad.

BIBLIOGRAFIA

- ANDERSON, E.; REED, S. C.; HUSEBY, R. A., y OLIVER, C. P.—*Cancer*, 3, 410, 1950.
CLEMMESSEN, J.—*Brit. J. Radiol.*, 21, 583, 1948.
CLEMMESSEN, J., y BUSK, T.—*Cancer Res.*, 9, 415, 1949.
HADFIELD, G. J., y HOLT, J. A. G.—*Brit. Med. J.*, 2, 972, 1956.
HUGGINS, C. J.—*J. nat. Cancer Inst.*, 15, 1, 1954.
SCOWEN, E. F.—*Langdon-Brown Lecture*, 1955.
SMITH, G. V., y SMITH, O. W.—*Surg. Gyner. Obst.*, 97, 508, 1953.
TAYLOR, G. W.—*Int. Abstr. Surg.*, 55, 1, 1932.

SINDROME DE ZOLLINGER-ELLISON

Aunque ya se habían referido en la literatura algunos casos que exhibían la asociación de un adenoma de células insulares del páncreas no productor de insulina con úlcera péptica progresiva del estómago, duodeno y yeyuno, ha sido más recientemente cuando ZOLLINGER y ELLISON refieren conjuntamente dos de tales casos, revisando otros siete precedentes de otros autores y subrayan la naturaleza progresiva y resistente de la úlcera péptica asociada con estos tumores. Indicaron también que la mayoría de estos enfermos llegan finalmente a ser sometidos a una gastrectomía total después del fracaso de otras medidas terapéuticas. La naturaleza del tumor maligno de células insulares no está aclarada, pero ZOLLINGER sugiere que en este tumor de células bizarras se produzca algún factor ulcerógeno, quizá el glucagón, ya que ni el hiperinsulinismo ni la hipoglucemia son rasgos clínicos de este síndrome. Las células tumorales se parecen, aunque no son exactamente iguales, a las células alfa que producen el glucagón, pero es que además tampoco hay evidencia de que este factor hiperglicémico sea ulcerógeno.

Recientemente EISEMAN y MAYNARD refieren un caso de este síndrome con características muy peculiares. Se trataba de una enferma que presentó una adenomatosis múltiple de órganos endocrinos (paratiroideo, del lóbulo anterior de la hipófisis y adenoma pancreático productor de insulina); se actuó sobre el adenoma paratiroideo quirúrgicamente, se irradió la hipófisis y se extirparon tres pequeños adenomas de células productoras de insulina del páncreas. Independiente, aunque simultáneamente, apareció una úlcera duodenal que al año se perforó

y posteriormente condujo a una obstrucción pilórica que obligó a una gastrectomía subtotal del 75 por 100; pero al mes se produjo una úlcera yeyunal que obligó a una vagotomía transtorácica dos meses más tarde; pasan después ocho años y se presenta una úlcera gástrica concomitantemente con un tumor localizado a nivel de la curvatura mayor, y con motivo de una hemorragia masiva se hizo una nueva intervención, reseccándose aún más el estómago y haciendo un drenaje de dicha tumoración, que correspondía a un quiste pancreático, en el resto del estómago. Tres meses después, nueva hemorragia y se descubre una úlcera yeyunal, haciéndose al mes siguiente una resección en bloque con gastrectomía total, esplenectomía y resección del cuerpo y tallo del páncreas, el cual contenía un tumor maligno de células insulares. Este caso correspondía efectivamente al síndrome descrito por ZOLLINGER y ELLISON, puesto que se apreció una úlcera péptica progresiva y recidivante del estómago, duodeno y yeyuno, resistente a la terapéutica médica y quirúrgica, y, al tiempo, un tumor maligno no productor de insulina de las células insulares del páncreas. WERMER también ha podido apreciar la presentación simultánea de adenomatosis, incluyendo un tumor de células insulares, con úlcera péptica, y sugirió que ambas eran manifestaciones de un factor hereditario anormal.

Ahora bien, ¿qué relación hay entre el tumor insular del páncreas y la úlcera péptica? En este sentido ZOLLINGER y ELLISON sugieren que estos tumores pueden producir glucagón, señalando que en una ocasión encontraron una fracción plasmática anormal en la electroforesis en papel que correspondía a la movilidad del glucagón y que tenía actividad hiperglicémica en los gatos; sin embargo, esto no fué un hallazgo constante en dicho caso, y EISEMAN y MAYNARD no encuentran actividad hiperglicémica anormal o alteración electroforética del plasma en el enfermo que describen. Pero hay además ciertos hechos que provocan la duda sobre las propiedades ulcerógenas del glucagón y la relación de la hipersecreción de esta hormona con los tumores de células insulares descritos por ZOLLINGER y ELLISON. En primer lugar, las células se parecen a las células alfa de los islotes pancreáticos que segregan el glucagón, pero para demostrar que sea esta hormona la ulcerógena habría que objetivar su efecto tras un ensayo biológico del tejido tumoral, y en este sentido POTH no ha podido demostrar la existencia de un factor ulcerógeno de origen pancreático, y HLAD y cols. han administrado una infusión intravenosa continua de glucagón en dosis de 250 a 450 mcg. al día durante un período de 32 a 38 días en dos perros normales sin evidencia de úlcera péptica al final de este período.

No hay, por el momento, una respuesta clara a la influencia que pueda tener la existencia del tumor pancreático sobre la producción de este tipo de úlceras tan resistente y recidivante, pero el hecho, aunque raro, es digno de señalarse para en lo sucesivo prestar más atención a esta asociación de un tumor endocrino con una úlcera péptica, o como en el último caso referido, con una adenomatosis múltiple de glándulas endocrinas.

BIBLIOGRAFIA

- EISEMAN, B., y MAYNARD, R. M.—*Gastroenterology*, 31, 296, 1956.
HLAD, C. J.; BOW, T. M.; RACHIELE, F. J., y ELRICK, H.—*Science*, 121, 779, 1955.
POTH, E. J.; MANHOFF, L. J., y DE LOACH, A. W.—*Surgery*, 24, 62, 1948.
POTH, E. J.; FROMM, S. M.; DE YOUNG, R., y ALDRIDGE, M.—*Proc. Soc. Exper. Biol. Med.*, 74, 514, 1950.
POTH, E. J., y FROMM, S. M.—*Gastroenterology*, 16, 490, 1950.
WERMER, P.—*Am. J. Med.*, 16, 363, 1954.
ZOLLINGER, R. M., y ELLISON, E. H.—*Ann. Surg.*, 14, 709, 1955.