

año con una dosificación total de, aproximadamente, 110 g., aunque en casos seleccionados puede ser necesario administrar 150 g. en total.

Valoración clínica de una nueva sal triple de penicilina en el tratamiento de la gonorrea aguda.—SLEATH y NELSON (*Canad. J. Pub. Health*, 47, 383, 1956) han investigado la eficacia de dos tipos de penicilina, sucesivamente: el PAM (procaína penicilina G en aceite con 2 por 100 de monoestearato aluminico) y BAP (benzatina penicilina G, procaína penicilina G y penicilina potásica). La dosis con ambos preparados fué de 1,2 millones de unidades, dosis adecuada tanto para curar la gonococia como para abortar la sífilis adquirida concomitantemente. No han visto una diferencia significativa entre los grados de curación para mujeres y hombres con ambas drogas. El BAP tiene la mayor desventaja

de una reacción local inmediata en el sitio de la inyección en más de la mitad de los enfermos así tratados y, por lo tanto, es preferible el PAM para la terapéutica rutinaria de la gonorrea aguda.

Isoniazida en la esclerosis múltiple.—En un estudio clínico realizado en 11 hospitales de veteranos siguiendo un protocolo rígido en cuanto a terapéutica y control de error de observación por medio de un placebo y un procedimiento doble-ciego, se han estudiado 186 enfermos, de los que 98 recibieron un placebo y 38 isoniazida. El estudio duró el tiempo suficiente para apreciar un período de observación en 122 enfermos superior a los nueve meses. Los resultados obtenidos siguiendo este criterio rígido antes expuesto demuestra con toda claridad que no pueden achacarse a la isoniazida efectos benéficos en la esclerosis múltiple.

EDITORIALES

FOSFATASA ALCALINA DEL SUERO EN LAS ENFERMEDADES INFILTRATIVAS CRÓNICAS DEL HIGADO

En el diagnóstico diferencial de las enfermedades del hígado puede tener importancia el hallazgo de una cifra alta de fosfatasa alcalina del suero junto con una bilirrubinemia normal o casi normal. Todos conocemos el aumento de la fosfatasa alcalina en ciertas enfermedades óseas y de las vías biliares, de tal forma que la mayoría de los adultos que exhiben dicha alteración enzimática padecen una enfermedad de Paget, un carcinoma metastásico o una obstrucción biliar (BODANSKY y JAFFE, MERANZE y cols., GUTMAN y cols.).

Sin embargo, ROSS y cols. llaman la atención sobre la observación de siete casos, representativos de un pequeño grupo de enfermedades crónicas infiltrativas del hígado, que incluyen la tuberculosis, sarcoidosis, lupus generalizado, enfermedad de Hodgkin y amiloidosis, todos ellos con el hallazgo común de una fosfatasa alcalina elevada con una bilirrubinemia normal o ligeramente alta. Esta desproporción entre ambos datos no es lo que se ve habitualmente en los casos de obstrucción biliar extrahepática. En todas estas enfermedades de tan diversa etiología se encontraron hallazgos anatomopatológicos similares, sugiriendo que el patrón químico descrito está en relación con un proceso granulomatoso infiltrativo; estos enfermos, en los que existe probablemente una obstrucción biliar intrahepática, contrastan notablemente con aquellos en los que la obstrucción es extrahepática.

El hallazgo de una fosfatasa alcalina alta en presencia de una bilirrubina relativamente normal en situaciones clínicas donde puede excluirse la presencia de un carcinoma metastásico o una enfermedad de Paget, puede tener cierta importancia para el clínico en cuanto al diagnóstico diferencial. En efecto, observamos dichas alteraciones ocasionalmente en enfermos cuyos fenómenos clínicos consisten en fiebre, pérdida de peso y hepatomegalia y en algunos casos indica la realización de una biopsia hepática. Hay que añadir que la obstrucción biliar extrahepática crónica e intermitente en las fases de remisión puede presentar un patrón idéntico y es imposible distinguir entonces la obstrucción biliar intra-

hepática de la extrahepática por los estudios bioquímicos habituales, y todos estos enfermos en los que no se explica el aumento de la fosfatasa alcalina del suero deben someterse a una laparotomía, explorando muy detenidamente el colédoco.

Las fosfatasas alcalinas son globulinas de peso molecular bajo; se encuentran en todos los tejidos del organismo, pero existen en alta concentración en los huesos, hígado, riñón y mucosa intestinal. La fosfatasa alcalina aparece en la sangre, linfa del conducto torácico, bilis y en las heces o en la orina, y aunque se han hecho esfuerzos para identificar el tejido de origen de la fosfatasa por caracterización química del enzima, los resultados no han sido concluyentes.

Existen dos teorías en relación con el aumento de la fosfatasa alcalina del suero en las enfermedades del hígado y del tracto biliar: la teoría de retención supone que el enzima fabricado en los huesos se segrega activamente por las células hepáticas a la bilis y así se elimina del organismo; esta teoría se basa en la presencia de la fosfatasa en los huesos, la elevación de este enzima en enfermedades de los mismos y la presencia de fosfatasa en la bilis; además, la infusión de fosfatasa se sigue de un aumento en la eliminación de fosfatasa por la bilis. En este sentido, cualquier trastorno en la permeabilidad de los conductos biliares interfiere con la eliminación y provoca la retención en el suero. Pero la segunda teoría, o hepatógena, propone que la fosfatasa se produce en su mayor parte por el hígado y en presencia de obstrucción biliar se libera a la corriente sanguínea; de acuerdo con esta teoría, se exigen dos procesos esencialmente para el aumento de la fosfatasa alcalina del suero en las enfermedades del hígado: que, por lo menos, parte del hígado sea capaz de producir dicho enzima y que el drenaje biliar de dicha porción del hígado esté interrumpido. Se ha sugerido que los procesos que provocan una obstrucción biliar intermitente o parcial o una inflamación de las pequeñas radículas biliares refuerzan la producción de fosfatasa por el hígado y se asocian con cifras altas en el suero. Por otro lado, la obstrucción completa prolongada se caracteriza por una disminución eventual en la cifra de fosfatasas, sugiriendo que ha empeorado la capacidad del hígado para producir el enzima. Las cifras de fosfatasa alcalina después

de la ligadura del colédoco en el perro son más altas que las que se obtienen después de una hepatectomía total. Aunque la ligadura de una de las ramas del conducto hepático produce un marcado aumento en la fosfatasa alcalina del suero (sin modificación de la bilirrubinemia), esta misma ligadura combinada con la extirpación del fragmento del hígado drenado por el conducto ligado, no produce cambios en las fosfatasa. La hepatitis grave necrotizante por virus o agentes químicos no produce habitualmente aumentos en las cifras séricas. Todas estas observaciones, en su conjunto, nos indican que el hígado puede producir así como eliminar el enzima del suero.

Vemos, pues, que tanto el hígado como los huesos pueden producir fosfatasa alcalina, pero que el origen del aumento de este enzima en las enfermedades del hígado sigue siendo tema de controversia. Se han empleado inhibidores del enzima para valorar la contribución del hígado y los huesos a este aumento de la actividad, pero los resultados obtenidos son ampliamente discordantes. Después de la hepatectomía, la actividad fosfatásica no desciende a 0, ni aumenta tan rápidamente como después de la ligadura del colédoco; es, pues, evidente, que ninguna teoría por sí sola puede explicar el fenómeno, y así como la teoría de retención va muy de acuerdo con la experiencia clínica, en algunas situaciones la teoría hepatógena ofrece una mejor explicación de los hechos.

GUTMAN y cols. declaran que, con ciertas excepciones no explicadas, la cifra de actividad fosfatásica del suero en el adulto es peculiarmente sensible a cualquier trastorno significativo de la permeabilidad del sistema biliar extra o intrahepático, pero que relativamente no se afecta por, incluso, extensas lesiones parenquimatosas del hígado. Asimismo estos autores llaman la atención sobre situaciones en las que la fosfatasa y la bilirrubina no aumentan proporcionalmente. El hallazgo en enfermos con tuberculosis, sarcoidosis, enfermedad de Hodgkin y amiloidosis es similar a lo que se observa en las metástasis malignas. En todas estas situaciones, probablemente la infiltración por tejido granulomatoso o maligno es el denominador común, y un patrón químico idéntico en el suero debe presentarse cuando se contrae el tejido fibroso, como en la cirrosis biliar, en la cirrosis de la ictericia arsenical o en la colitis ulcerosa.

Es difícil atribuir el aumento de la actividad fosfatásica alcalina del suero en los enfermos con procesos infiltrativos del hígado a una obstrucción biliar intrahepática, puesto que en dos de los enfermos de ROSS no se vió una afectación de las áreas portales; de hecho, las alteraciones microscópicas en el hígado estaban predominantemente en las áreas centrales y fueron consideradas como de grado mínimo. La obstrucción del drenaje biliar de incluso una pequeña parte del hígado puede originar una elevación de la fosfatasa alcalina del suero, y es posible que tales áreas se hallen ocultas en estos casos o que el proceso interfiera con el metabolismo y la excreción de los pigmentos biliares de una manera que no se revele por el examen microscópico habitual. Otra explicación sería que la elevación de la fosfatasa alcalina del suero estaría en relación con una sobreproducción del enzima más bien que con una disminución en su eliminación. El trastorno observado en las globulinas del suero de algunas de las enfermedades antes citadas sugiere que la elevación de la fosfatasa alcalina del suero puede relacionarse con la síntesis de proteínas. Sigue, pues, oscura la patogenia de esta elevación del citado enzima en dicho grupo de enfermos, pero sobre la base de la información obtenida no puede atribuirse exclusivamente a una obstrucción biliar intrahepática.

BIBLIOGRAFIA

- BODANSKY, A. y JAFFE, N. L.—Arch. Int. Med., 54, 88, 1934.
 GUTMAN, A. B., OLSON, K. B., GUTMAN, E. B. y FLOOD, C. A.—J. Clin. Invest., 19, 129, 1940.
 MERANZE, D. R., MERANZE, T. y ROTHMAN, M. M.—Pennsylvania Med., J., 41, 1.160, 1938.
 ROSS, R. S., IBER, F. L. y MCGEEHEE HARVEY, A.—Am. J. Med., 21, 850, 1956.

INFLAMACIONES CRÓNICAS DEL PULMÓN Y CARCINOMA DE CELULAS ALVEOLARES

Es de gran importancia la identificación de aquellas lesiones precancerosas o que predisponen a la presentación de neoplasias. Con motivo de la presentación de ocho casos de carcinoma de células alveolares, BEAVER y SHAPIRO adelantan el concepto de que las inflamaciones parenquimatosas crónicas del pulmón representan lesiones del tipo indicado. En cuatro de dichos casos existía una historia previa de enfermedad pulmonar y en los otros cuatro el tumor se hizo manifiesto al tiempo o a continuación de un episodio agudo sugestivo de enfermedad inflamatoria de los pulmones; tres enfermos mostraron extensas cicatrices macroscópicas y en todos se apreciaron indicios microscópicos de inflamación crónica.

La revisión de la literatura respecto a la relación del carcinoma de células alveolares con enfermedad inflamatoria crónica del pulmón ha permitido a los citados autores recoger 121 casos con datos sobre la historia anterior y descripciones anatomopatológicas adecuadas para su clasificación; de ellos, en el 62 por 100 existía una historia de enfermedad pulmonar previa y en el 84 por 100 indicios macro y/o microscópicos de infección crónica o enfermedad inflamatoria previa de pulmones con adherencias, fibrosis, bronquiectasias, neumonía crónica u organizada, neumonía lipoidea e infiltración de células inflamatorias crónicas.

Se conoce la producción de metaplasia epitelial cuboidea de los alvéolos en una amplia serie de enfermedades pulmonares; a juicio de BELL, tales alteraciones se derivan de una pérdida de la función respiratoria como consecuencia del engrosamiento de los septos interalveolares o repleción de los alvéolos con material extraño. En este sentido, es curioso añadir que la tuberculosis no se asocia con carcinoma de células alveolares, lo que se debería a que las lesiones tuberculosas tienden a aislarse del parénquima pulmonar funcional por una cápsula fibrosa, o bien se extienden periféricamente con destrucción progresiva del tejido, pero en ningún caso se produce una inflamación intersticial persistente.

Un estudio realizado por AUERBACH y cols. sobre la fibrosis pulmonar secundaria a la neumonía sugiere que en los últimos años hay un aumento en la tendencia a la organización de los exudados y fibrosis ulterior, sugiriendo que este fenómeno se debe a un aumento en las neumonías atípicas o virales, o bien a un defecto en la resolución de las neumonías bacterianas, posiblemente en relación con la administración de los antibióticos, que impiden la respuesta normal del huésped a la infección bacteriana, con un trastorno en la resolución y organización del exudado, puesto que los agentes bacterioides deprimen la infiltración leucocítica en el área de infección provocando un déficit de enzimas procedentes de los polinucleares, que son los que generalmente resuelven el exudado fibrinoso, y si no se produce la fibrinólisis se llega a la organización y fibrosis.

En relación con este aumento en la incidencia de neumonías organizadas y fibrosis pulmonar, es digno de señalar el aumento notable en el número de casos referidos en la literatura de carcinoma de células alveolares y aparentemente esto es la consecuencia de un diagnóstico más exacto. Ahora bien, si este aumento en el carcinoma de células alveolares está o no relacionado con el aumento en la fibrosis pulmonar, es una cuestión que por el momento no puede contestarse con seguridad. Además, es motivo de controversia si un foco de inflamación crónica representa el sitio de origen de estos tumores o, por el contrario, si el tumor por su presencia predispone al pulmón a infecciones secundarias, aunque lo primero parece mucho más verosímil. Es bien conocido, por ejemplo, que las neoplasias de origen broncogénico producen un bloqueo mecánico y por lo tanto predisponen a la infección del pulmón; por otro lado, los tumores metastásicos, al ser de localización periférica y afectar sólo secundariamente a los bronquios, predisponen poco o nada al pulmón en cuanto a la infección se-

secundaria. Esta situación es similar a la que existe en el carcinoma de células alveolares. Es cierto que la enfermedad pulmonar precede en varios años a la aparición del tumor, y aunque hay autores que niegan la existencia de tal relación; sin embargo, BEAVER y SHAPIRO consideran que hay una íntima relación entre ambos procesos, que existe una relación de causa a efecto y que la metaplasia epitelial alveolar o bronquiolar secundaria a una neumonitis crónica fibrosante representa muy bien el precursor del carcinoma de células alveolares. Consideran, no obstante, la necesidad de un estudio crítico y observación detallada de los casos futuros para confirmar o denegar dicha tesis.

La cuestión de un origen multicéntrico sería así obvia, excepto en aquellos raros casos de inflamación pulmonar crónica excesivamente extensa, y en este sentido, en uno de sus casos la alteración inflamatoria sólo existía en un área, lo que supone un fuerte argumento en favor del origen unicéntrico de dichos tumores. De aquí es lógico deducir que el tumor nace localmente y después difunde a las áreas adyacentes a través de los poros de Kohn y de los bronquios, bien aerógenamente o utilizando las copiosas secreciones mucoides como medio de transporte. Que los tumores pueden diseminarse por esta última vía, fué ya sugerido por SCHUSTER, y aunque no está sometido a prueba experimental, esta vía de difusión no va en contra de los conceptos actuales sobre el crecimiento tumoral; por ejemplo, los papilomas laringeos pueden romperse y ser aspirados, conociéndose su implantación en las mucosas del tracto bronquial (HITZ y OESTERLIN). La capacidad de ciertos tumores para implantarse en las serosas es bien conocida y ha sido mencionada previamente. La evidencia estadística sugiere fuertemente que los carcinomas de células alveolares tienen un origen unicéntrico; en el 26 por 100 de los casos analizados por STOREY, el tumor se observó primero en el examen radiológico como un nódulo periférico solitario y en más de las dos terceras partes de los casos se observaron lesiones unilaterales en el momento del primer examen radiológico. Este concepto tiene más que un interés académico, ya que la naturaleza pluri o unifocal de su origen muestra una importancia extraordinaria para el tratamiento.

BIBLIOGRAFIA

- AUERBACH, S. H., MIMS, O. M. y GOODPASTURE, E. W.—*Am. J. Path.*, 28, 69, 1952.
BEAVER, D. L. y SHAPIRO, J. L.—*Am. J. Med.*, 21, 879, 1956.
BELL, E. T.—*Am. J. Path.*, 19, 901, 1943.
HITZ, B. y OESTERLIN, E.—*Am. J. Path.*, 8, 333, 1932.
SCHUSTER, N. H.—*J. Path. Bact.*, 32, 799, 1929.
STOREY, C. F., KNUDSON, K. P. y LAWRENCE, B. J.—*J. Thoracic Surg.*, 26, 331, 1953.

FIBROSIS DEL HIGADO Y SOBRECARGA DE HIERRO

La idea de que la hemocromatosis se debe a los efectos de un acumulo excesivo de hierro en los tejidos ha hecho que se igualen los términos de hemocromatosis y hemosiderosis, aunque hay que reconocer que esto en parte se debe a una confusión de la terminología y a un examen poco crítico de los fenómenos. En efecto, se ha escrito mucho últimamente ignorando que ninguno de los trabajos experimentales en animales realizados en los últimos años contradicen los hallazgos de ROUS y OLIVER y de POLSON y CAPELL, quienes no pudieron

reproducir el cuadro histológico de la hemocromatosis en los hígados de ratas y conejos por la administración de compuestos de hierro. Es indudable que el único rasgo constante de la hemocromatosis en el hígado es la fibrosis difusa con distorsión del patrón lobulillar, muy similar a lo que se observa en la cirrosis de Laennec.

El problema debe centrarse sobre si el depósito excesivo de pigmento férrico conduce a la fibrosis del hígado directa o indirectamente. GRANICK expresó un punto de vista conservador al admitir que no se había demostrado que el acumulo de hierro en los tejidos como ferritina o hemosiderina llevara a cabo la destrucción celular y la fibrosis, creyendo más razonable suponer que el hierro que no era convertido en el depósito adecuado podía originar la destrucción celular precipitando las proteínas indiscriminadamente o, quizá, inactivando enzimas en el hígado que interfirieran con su resistencia a diferentes tóxicos. Por otro lado, FINCH y cols. declaran posteriormente que de una manera independiente al modo de llegar el hierro a los tejidos, se produce ulteriormente una redistribución y el hígado se sobrecarga progresivamente; después de este fenómeno comienzan a proliferarse los receptores secundarios, produciéndose la fibrosis en los órganos con mayor sobrecarga de hierro; de todas formas, estos autores no dejan de reconocer la dificultad en producir experimentalmente dicha lesión en el hígado, aunque se apoyan clínicamente en la presencia de fibrosis hepática después de transfusiones múltiples.

Son numerosos los trabajos en los que se ha intentado la producción de fibrosis del hígado por la sobrecarga experimental de hierro en animales; tales son los de KINNEY y cols., WYATT y HOWELL, etc., además de los más arriba indicados, y en todos ellos se ha llegado siempre a la misma conclusión, esto es, no haberse producido nunca lesiones superponibles a la hemocromatosis de la clínica.

En un reciente trabajo, RATHER ha realizado experimentos administrando a ratas una dieta con diferentes cantidades de proteínas a la que adicionaba diferentes cantidades de citrato férrico, pero administrándolo durante un tiempo muy prolongado, equivalente a la mitad o a las dos terceras partes del promedio de vida de estos animales. El resultado de estos experimentos subraya el hecho de que se acumulaba hemosiderina en las células parenquimatosas del hígado y existía un hierro total en el tejido hepático en cantidades equivalentes a las que se observan en la hemocromatosis. La hemosiderina se encontró principalmente en las células parenquimatosas y de Kupffer del hígado, en el bazo y en los ganglios linfáticos abdominales, viéndose menores cantidades en el páncreas, riñón, glomerulosa suprarrenal y en células fagocitarias ampliamente dispersas. No obstante ello, no se produjo fibrosis del hígado ni del páncreas en ninguno de los animales sometidos a dicha sobrecarga.

Hay que llegar, pues, a la conclusión de que si bien se produce en la hemocromatosis este depósito del pigmento férrico en el hígado y otros órganos, sin embargo, no sea solamente este trastorno el que condicione la producción de la fibrosis y, por lo tanto, esto apunta hacia una interrelación patogenética más complicada de diferentes procesos en los que todavía no conocemos cuál es el factor a añadir.

BIBLIOGRAFIA

- CAPELL, D. F.—*J. Path. Bact.*, 33, 175, 1930.
FINCH, C. A., HEGSTED, D. M., FINCH, S. y FLUHARTY, R. G.—*Blood*, 5, 983, 1950.
GRANICK, S.—*Bull. New York Acad. Sc.*, 25, 403, 1949.
KINNEY, T. D., HEGSTED, D. M. y FINCH, C. A.—*Arch. Path.*, 55, 466, 1955.
POLSON, C. J.—*Brit. J. Exper. Path.*, 14, 73, 1933.
RATHER, J. L.—*Am. J. Med.*, 21, 857, 1956.
ROUS, P. y OLIVER, J.—*J. Exper. Med.*, 28, 629, 1918.
WYATT, J. P. y HOWELL, J.—*Arch. Path.*, 55, 466, 1955.