

47. RACKEMANN, F. M.—*Jour. Am. Med. Ass.*, 142, 534, 1950.  
48. FRUTCHMAN, R.—*Medicina (Méjico)*, 32, 133, 1952.  
49. KERN, R. A.—*Ann. Int. Med.*, 35, 315, 1951.  
50. TUFT, L.—*Jour. Am. Med. Ass.*, 146, 1480, 1951.  
51. PARTENJEV, I. A.—*Geriatrics*, 11, 260, 1956.  
52. SORRIBES-SANTAMARIA, B.—*Rev. Clin. Esp.*, 47, 1, 1952.  
53. BONNER, FISHMAN y HOMBURGER.—*Geriatrics*, 5, 203, 1950.  
54. CISCAR, A., y FROTCHMAN, R.—*Medic. Españ.*, 24, 459, 1950.  
55. BAER, R. L., y SCHBARSZCHILD, L.—*J. Gerontol.*, 4, 47, 1952.  
56. WILLIAMS, D. I.—*Practitioner*, 160, 367, 1948.

57. JONES, E. A.—*J. Am. Geriatr. Soc.*, febr. 1954.  
58. CURNET, L.—*Les dermatoses allergiques*. Masson, París, pág. 399.  
59. EDWARDS, HAMILTON y DUNTLEY.—*New England J. Med.*, 220, 865, 1939.  
60. REYNOLDS, S. M. R., y cols.—*J. Clin. Endocrinol.*, 2, 228, 1942.  
61. BISKIND.—*J. Clin. Endocrin.*, 2, 187, 1942.  
62. POLLAND y RAFSKY.—*Medic. Españ.*, 35, 482, 1956.  
63. FONTÁN BALESTRA, E.—*Asoc. Arg. de Alergia e Inmunol.*, abril 1956.  
64. PASQUALINI.—*Prensa Méd. Arg.*, 41, 1.195, 1954.

## ORIGINALES

### ULTERIORES ESTUDIOS SOBRE EL LATIRISMO EXPERIMENTAL DE LA RATA (ODORATISMO)

C. JIMÉNEZ DÍAZ, F. VIVANCO (\*), F. RAMOS y J. A. SÁNCHEZ MARTÍN.

Instituto de Investigaciones Médicas.  
Madrid.

El suministro en la dieta de una cierta proporción de harina de *Lathyrus odoratus* origina en las ratas un complejo cuadro clínico. En primer término, una sintomatología neurológica, principalmente de paraplejia espástica, que puede recordar el latirismo humano, y una osteopatía con engrosamientos irregulares de los huesos y deformidades, principalmente manifestadas en la columna vertebral, huesos largos, mandíbulas y costillas. Estas lesiones fueron estudiadas por LEWIS y cols.<sup>1</sup> y nosotros<sup>2</sup>. Posteriormente, otros investigadores fueron señalando: la producción de aneurismas en la aorta (PONSETI y BAIRD<sup>3</sup>), la atrofia testicular y otras variaciones en el tamaño de órganos (nosotros<sup>4</sup>), la presencia de hernias (BACHUBER y colaboradores<sup>5</sup>), la reabsorción de los fetos en la hembra preñada (WALKER y WIRTSCHAFTER<sup>6</sup>), la tendencia a las fracturas en las ratitas jóvenes (CLEMMONS y ANGEVINE<sup>7</sup>), las lesiones en los fetos de rata (STAMMLER<sup>8</sup> y PYÖRÄLA y colaboradores<sup>9</sup>), o defectos en los huevos de aves (BARNETT y cols.<sup>10</sup>), y las alteraciones cualitativas en la reparación de las heridas (EUZINGER y WARNER<sup>11</sup>).

Tal polimorfismo de efectos induce a buscar un algo común en las acciones del tóxico, cuyo hallazgo debe ofrecer el máximo interés. Las vías de investigación posible son: análisis cercano de la naturaleza de las lesiones en los tejidos y órganos, conocimiento y metabolismo de los productos que pueden provocar el cuadro y posibilidades de protección y factores que pue-

dan modificarle. En todos estos sentidos se han realizado últimamente varias investigaciones. Nosotros hemos continuado este estudio y exponemos en este escrito los resultados obtenidos desde nuestra anterior publicación<sup>4</sup>.

#### 1. LA AFECCIÓN ÓSEA.

Las alteraciones más conspicuas, ya descritas en otras publicaciones anteriores, son las de la columna vertebral con cifoescoliosis bien perceptible por palpación y con dolor local a la presión, y las de las patas, fémures y tibias con deformidades dolorosas, principalmente en las zonas metafisarias y en el tarso. En las mandíbulas (DASLER<sup>12</sup>) y costillas también aparecen precozmente. SELYE<sup>13</sup> señala las desviaciones dentarias, consecuencia de las lesiones mandibulares. La palpación de nódulos costales, y los dolores a la palpación de los huesos, son fenómenos más precoces, anteriores a las grandes deformaciones.

Esta osteopatía es sui géneris, distinta de todas las espontáneas o de las que pueden obtenerse por otras vías experimentales. Tiene algún parecido con la de la avitaminosis C, por la porosidad y las hemorragias, y puede, bajo otros aspectos, parecerse a la de la hipervitaminosis A o a la de la intoxicación por el estroncio (aumentada formación de osteoide que no se osifica). En el latirismo, la osteopatía se caracteriza en el análisis histológico por alteraciones propiamente óseas y del cartílago. En el hueso llaman la atención el aumento de grosor de las diáfisis; las exóstosis muy irregulares en todo él, aunque más llamativas en la zona metafisaria; se ven hemorragias subperiostales y hay amplia proliferación conjuntiva y formación de osteoide; el neo-hueso es anárquico, sin pauta laminar, y muy vascularizado. También hay sobreformación subperiostal de osteoide. En su conjunto, la alteración recuerda a la que se produce en las zonas de fractura. Simultáneamente hay porosis central con trabéculas delgadas, cavidades grandes y fragmentaciones en las zo-

(\*) Becario de la Fundación March.

nas de sobrecarga (tracciones tendinosas, gravedad). SELYE<sup>13</sup> describe los *cuerpos basófilos* como lesión distintiva: serían trozos redondeados de los canales osteocíticos fragmentados. En el cartílago metafisario y perióstico se observan alteraciones importantes: reblandecimiento, crecimiento irregular y deformación. Según PONSETI y cols.<sup>14</sup>, la lesión inicial está en la matriz cartilaginosa cuya sustancia fundamental se altera. Recientemente, FOLLIS<sup>15</sup> comunica hallar la lesión del cartílago ya a las 24-48 horas de la dieta latirógena; se producen dehiscencias en la zona de células menos diferenciadas y en la de células hipertróficas se rompe su organización y se forman bandas o grupos de células que se disocian fácilmente; el cartílago se convierte en una masa o pulpa en la que se pueden ver células sueltas y flotando sin cohesión.

Esta gran precocidad de la alteración del cartílago ha hecho suponer a los autores<sup>14</sup> y <sup>3</sup> que podría ser la lesión primaria de la cual deriven las deformaciones óseas. Nosotros creemos que son alteraciones coordinadas, pero no derivadas una de otra. No se comprende la activa reabsorción con proliferación conjuntiva y osteoide, que no se osifica, como un trastorno meramente secundario. CLEMMONS y ANGEVINE<sup>7</sup>, en las ratas lactantes, encuentran por la inyección de beta-amino-propiononitrilo (BAPN) un tóxico como el del lathyrus odoratus, porosis y hemorragias con fracturas múltiples, degeneración marcada de los osteoblastos y aumento de osteoclastos, que nosotros hemos visto también en los huesos de nuestros animales de experiencia. También se ve que la diferenciación del mesénquima de las células cartilaginosas no está afectada. Parece, pues, que hay alteración simultánea en el cartílago y en el hueso. En aquél hay un trastorno en la constitución de la sustancia fundamental, que le ablanda y desorganiza, por falta de cohesión estructural; en su esencia bioquímica no sabemos en qué consiste esa fluidificación, pues casi no existen estudios sobre los mucopolisacáridos en tales condiciones. DASLER<sup>40</sup>, en estudios preliminares, no cree que haya una deficiencia en la formación de mucopolisacáridos. A su vez, los estudios con azufre marcado (S<sup>35</sup>) (PONSETI y cols.<sup>16</sup>) no demuestran alteraciones en su incorporación (radio-autografías) ni en el patrón de eliminación urinaria. En el hueso hay también un defecto de formación de matriz ósea y, por tanto, de la resistencia del hueso, con proliferación de conectivo precóseo que no se osifica, todo lo cual puede derivar de la degeneración de los osteoblastos.

Una alteración en el "turnover" de la sustancia fundamental parecería también apoyada por el fenómeno revelado en los estudios de EUZINGER y WARNER<sup>11</sup> de la disminución de la resistencia a la distensión de las heridas inferidas a ratas con dieta de lathyrus odoratus, no obstante haber una fuerte reacción fibroblástica, y

por tanto atribuible a la falta de sustancia colágena y reticulina. Actualmente parece poderse considerar las sustancias intercelulares y las fibras como producto de secreción de las células del tejido, tanto en el hueso como en el cartílago (BELANGER, PELC y GLUCKSMANN, respectivamente). JACKSON y RANDALL<sup>18</sup>, con el microscopio electrónico, discernen y describen en el protoplasma de los osteoblastos estructuras diferenciadas (gránulos, partículas, laminillas) que son seguramente los orgánulos de secreción de fibrillas del colágeno y del aminoácido polisacárido, que ligado a las proteínas constituiría la sustancia fundamental; la incorporación de azufre en ésta es un fenómeno ulterior que precede a la osificación.

No hay pruebas de un trastorno del metabolismo calcio-fósforo que sea responsable de la falta de mineralización. Nuestros estudios de balance<sup>4</sup> y composición demuestran que el contenido mineral del hueso está muy disminuido y en el suero hay neto aumento del fósforo y de la fosfatasa alcalina con cifras normales de calcio. Otros autores no confirman el aumento de la fosfatasa. En todo caso, creemos que no hay alteración primaria del metabolismo calcio-fósforo. BARNETT y cols.<sup>10</sup> observan en gallinas en puesta, con la dieta latirógena, una producción menor de huevos, y éstos más irregulares y deformes, con cáscara blanda e irregular; todo ello puede interpretarse también como un defecto de la sustancia sobre la que debe depositarse la cal más bien que como un trastorno metabólico en ésta.

## 2. LA NEUROPATÍA.

Lo que resalta es la parálisis del tren posterior; otros detalles son de difícil estimación, porque a la parálisis auténtica se suman las consecuencias de los huesos dolorosos. Inicialmente los animales aparecen encogidos y mueven difícilmente las patas posteriores con las articulaciones de las rodillas abiertas; poco a poco están más torpes y más adelante las llevan contraídas e inmóviles, arrastrándolas en sus excursiones; cuando están quietas vuelven de lado el tren trasero. Aparece incontinencia de esfínteres, vejigas urinarias muy distendidas y muy frecuentemente paraquimosis. Parecen conservar la sensibilidad a juzgar por su reacción al estímulo y se observa el fenómeno del rabo que hemos descrito<sup>4</sup> y que podría equivaler a un Babinski (automatismo). Lo que no hemos observado son alteraciones en las extremidades anteriores ni desorientación; con la dificultad de su parálisis se mueven con propósito.

Otros signos han sido descritos; pero, repetimos, existe la dificultad de descartar lo que es debido al dolor; por ejemplo, SELYE<sup>13</sup> habla de "landing test" (prueba de aterrizaje) cuando, cogiendo a la rata del rabo, se la acerca a un plano y en lugar de apoyar las manos y estirar la



cabeza hacia arriba flexiona ésta sobre el pecho y no estira las manos; pero es posible que esto se deba al dolor por la destrucción vertebral. Hemos visto temblor y alguna sacudida, pero no movimientos coreicos como los descritos en el EEC (síndrome de excitación con movimientos coreiformes y circulares) ni de ninguna similitud con lo que se ve en los ratones con temblor agitante, de los cuales hemos tenido ocasión de observar una colonia.

Esta paraplejia, que es muy similar a la del latirismo humano, ha sido atribuida por la mayor parte de los autores a la compresión de la médula por la fractura espontánea y desviación de las vértebras. Cuando se ven las espinas dorsales de estos animales se sugiere inmediatamente esta explicación; en otros trabajos anteriores hemos mostrado el canal medular estrechado y la médula comprimida. No obstante, esta interpretación no nos parece aceptable por las siguientes razones:

a) No parece lógico pensar que la acción del lathyrus sativus en el hombre en el que hay paraplejia sin compresión vertebral y del lathyrus odoratus en la rata no tengan un mecanismo común. En los pavipollos, BARNETT y cols.<sup>19</sup> han demostrado que se produce con el BAPN una parálisis por afectación de la neurona motora periférica sin compresión vertebral. En los caballos se sabe la afectación de nervios craneales por el lathyrus sativus. Hay, pues, una acción neurotóxica de los lathyrus que hace perfectamente explicable la neuropatía de las ratas con odoratismo sin echar mano del supuesto de la compresión.

b) Nuestras experiencias han demostrado que no hay paralelismo estricto entre la compresión vertebral y el cuadro neurológico. Ratas con paraplejia pueden no mostrar compresión<sup>4</sup>. Algunos autores han visto disociación de ambos síndromes. LEE, DUPUY y ROLFS<sup>20</sup>, introduciendo modificaciones en la dieta, ven disociación de ambos cuadros; la adición de caseína disminuye las lesiones óseas, pero acentúa el cuadro neurológico.

c) A ratas con el cuadro neurológico, al volverles a una dieta normal, aquél puede desaparecer aunque las lesiones vertebrales ya no se modifiquen. Igualmente, en ratas laminectomizadas la dieta produce las parálisis aunque no hay ya compresión<sup>2</sup> y <sup>4</sup>.

d) No parece haber alteraciones de la sensibilidad y los trastornos de esfínteres de las primeras fases desaparecen, todo lo cual va también en contra del supuesto de un mecanismo compresivo.

Todo lo anterior nos parece sobradamente demostrativo de que la paraplejia es directamente producida por acción del tóxico sobre el sistema nervioso. No obstante, el estudio histológico de las médulas que hicimos anteriormente<sup>4</sup> no demostró lesiones seguras que expliquen los

síntomas. En primer término, ya hemos subrayado la poca importancia de la inervación piramidal en las patas traseras de estos animales y la ausencia de verdadero fascículo piramidal en la rata, por lo que no es sorprendente que generaciones aisladas puedan no ser vistas. Por otra parte, la experiencia que hay de anatomía patológica del latirismo humano tampoco es satisfactoriamente explicativa de la intensidad de los síntomas. Todo parece indicar que las parálisis deriven de una injuria bioquímica producida por el tóxico sobre algún proceso enzimático de la función nerviosa; tanto aquí como en el latirismo humano queda oscuro también por qué afecta a las extremidades posteriores con esa electiva preferencia. Tampoco en la neuropatía experimental por déficit de tiamina y pantoténico se objetivan histológicamente las lesiones (NORTH y SINCLAIR<sup>27</sup>).

Otros ejemplos existen de cuadros combinados de lesiones óseas y neurológicas asociadas, por ejemplo, en la deficiencia de cobre, donde la porosidad con disminuida actividad de los osteoblastos y ensanchamiento de los cartílagos epifisarios (FOLLIS<sup>18</sup>) se asocia de ataxia locomotriz y desmielinización en los corderos.

### 3. LOS ANEURISMAS.

En los fetos de ratas con dieta latirógena se observan ya aneurismas (PYÖRÄLA y cols.<sup>9</sup>); también se ven en los pollitos de pavo (BARNETT y cols.<sup>20</sup>). En las ratas se observan de preferencia cuando son jóvenes; no aparecen ya después de los cincuenta días. Su localización preferente es en la aorta torácica, pero puede aparecer en otras zonas, incluso en la aorta abdominal (WALKER y WIRTSCHAFTER<sup>22</sup>). En todo lo largo de la aorta pueden aparecer, siendo en ocasiones múltiples y en diverso estado de desarrollo. En estudios de la aorta en ratas con intoxicación poco avanzada se pueden demostrar estadios más iniciales en los cuales lo principal es la disociación en una zona de la elástica, dejando a un lado el vaso con su luz tapizada y una parte de la íntima íntegra, y en una zona las láminas separadas con un notable crecimiento de fibroblastos que llenan parcialmente la cavidad, que puede estar repleta de sangre y células. BACHUBER y LALICH<sup>23</sup> subrayan la elastinólisis y la consideran como lo más precoz. La elastinólisis podría ser secundaria a hemorragia; en la mayor parte de los aneurismas se observa esta hemorragia o sus residuos, pero tiene un gran valor que en los estudios muy precoces de WALKER y WIRTSCHAFTER<sup>22</sup> sólo aparezcan dos fenómenos: la disgregación en la elástica y la gran proliferación de fibroblastos que nosotros también hemos visto. En las investigaciones de CHURCHILL y cols.<sup>24</sup> se subraya también la aparición simultáneamente de un depósito PAS positivo y metacromasia, lo cual

arguye una alteración en el colágeno de la pared vascular.

Los mucopolisacáridos de la pared arterial son en parte comunes a los que aparecen en el tejido conjuntivo. Los hay conjugados con S, en forma de condroitin-sulfatos A, o C más B, mucoitin-sulfato, como el hallado por MEYER<sup>25</sup> en la aorta bovina, y también sin S; de aquéllos deriva la metacromasia; y el PAS positivo puede corresponder a una fracción neutra que contiene grupos hidroxilamina en la fracción azúcar transformable en aldehído, que es la causa de la reacción. En distintos tipos de lesiones de la pared arterial, las provocadas por nefrectomía, en los perros Grollman, en la hipertensión maligna, hemos visto<sup>26</sup> aparecer igualmente depósitos de sustancia PAS positiva y metacromática que pueden proceder de una secreción por parte de las células cebadas.

Todo parece indicar que también en la pared arterial lo inicial sea una degeneración del colágeno con elastinólisis; la significación de la proliferación acentuada de los fibroblastos es oscura. Su importancia resalta por el hecho de que en las arterias pulmonares y en las coronarias, a pesar de no haber aneurismas, es observable.

De esta revisión de la naturaleza de las lesiones principales podría deducirse una vez más que la lesión es inicialmente bioquímica sobre algún proceso enzimático que sea de importancia muy general en la actividad celular de las

neuronas, osteoblastos, condrocitos y fibrocitos, dando lugar a una alteración de la sustancia fundamental en el conjuntivo y en la matriz cartilaginosa y ósea, en cartílagos y huesos, respectivamente.

#### TÓXICOS ODORATÓGENOS.

Nosotros hemos ensayado en los dos últimos años, después del descubrimiento por DUPUY y LEE<sup>28</sup> y SCHILLING y STRONG (v. 5) del tóxico, diversos compuestos similares. DASLER<sup>29</sup> obtuvo con el sulfato de aminopropiononitrilo odoratismo, y otros autores han estudiado asimismo la acción de otros derivados (WAWZONEK y colaboradores<sup>30</sup>, BACHUBER y cols.<sup>5</sup>, LALICH<sup>31</sup> y DASLER<sup>29</sup>) ( $\beta$ -aminopropiononitrilo BAPN, aminoacetónitrilo AAN y  $\beta$ -mercaptoetilamina BMEA). En el cuadro I reproducimos nuestros resultados.

El efecto tóxico no está por tanto condicionado al grupo ciano, ni tampoco al  $\beta$ -aminoetil, ni al  $\text{CH}_2\text{NH}_2$  (resultado negativo de taurina, butiroamino-nitrilo y etilamina).

Inicialmente nos pareció interesante estudiar posibles factores de protección contra la acción tóxica. Partiendo de nuestras observaciones sobre el cicerismo<sup>32</sup>, en el cual la metionina o la colina pueden proteger totalmente del cuadro neurológico, probamos ante todo su valor en el odoratismo, así como el del aumento de caseína

CUADRO I

TOXICOS PROBADOS SOBRE EFECTO SIMILAR A LAS SEMILLAS DE LATHYRUS ODORATUS

S U S T A N C I A	Lesiones óseas	Lesiones neurológicas	Aneurismas	Cifo-escoliosis	Autores (*)
$\text{NH}_2$ $\gamma$ -glutamil- $\beta$ aminopropiononitrilo.   $\text{COOH} \cdot \text{CH} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{COHN} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CN}$ .	++	Parálisis.	++	+++	30, 5 y 31.
$\beta$ . aminopropiononitrilo. $\text{H}_2\text{N} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CN}$ .	+++	Idem.	—	—	30, 19 y 29.
Bis . $\beta$ -cianoetilamina. $\text{NH} (\text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CN})_2$ .	—	Cerebelosas.	?	0	30, 31 y 13.
Aminoacetónitrilo. $\text{H}_2\text{N} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CN}$ .	++++	?	?	0	30 y 13.
Clorhidrato de aminoacetónitrilo. $\text{ClH} \cdot \text{H}_2\text{NCH}_2 \cdot \text{CN}$ .	+++	0	0	0	Nosotros.
Sulfato de aminoacetónitrilo. $\text{SO}_4\text{H}_2 \text{H}_2\text{NCH}_2 \cdot \text{CN}$ .	+++	0	0	0	Nosotros.
Metilenoacetónitrilo. $\text{CH}_2 = \text{N} - \text{CH}_2 \cdot \text{CN}$ .	++++	?	0	++	Nosot., 16-41.
$\beta$ -mercaptoetilamina. $\text{H}_2\text{N} \cdot \text{CH}_2 \text{CH}_2 \cdot \text{SH}$ .	+	?	?	?	29.

Entre los probados no tóxicos mencionamos: Taurina,  $\beta$ -alanina, propiononitrilo, acetónitrilo,  $\alpha$ -aminopropiononitrilo, tris-cianoetilamina,  $\gamma$ -butiroaminonitrilo, acrylo-nitrilo, etilencianohidrina,  $\beta$ -metilaminopropiononitrilo, acetilaminopropionitrilo, etanolamina, cl. de metilamina y cl. de etilendiamina.

(\*) Los números de autores corresponden a los de la bibliografía.



en las dietas. En el cuadro II, a continuación, ponemos los resultados de estas investigaciones, cuyo detalle, dado el resultado negativo, no nos parece necesario reproducir.

CUADRO II

INTENTOS DE PROTECCION POR ADICIONES  
A LA DIETA

SUSTANCIA	Efecto	Protección del latirismo
Caseína al 30 por 100 mejora el .....	Crecimiento.	Nula.
Gelatina al 20 por 100 ....	Idem.	Nula.
Metionina .....	Idem.	Nula.
Taurina .....	Nada.	Nula.
Levadura .....	Nada.	Nula.
Extracto de hígado .....	Nada.	Nula.
Pantoténico .....	Nada.	Nula.
Complejo B .....	Nada.	Nula.

DASLER<sup>33</sup>, investigando el efecto de la caseína, cree que retarda, pero no impide, el cuadro tóxico; lo mismo ocurrió con la gelatina; en un trabajo ulterior opina que los hidrolizados de caseína y lactalbúmina, así como la l-cisteína y l-glutamina tienen algún efecto protector retrasando la aparición del cuadro, juzgado por la palpación de las costillas, mandíbulas y columna. También LEE y cols.<sup>20</sup> ven algún efecto protector de esos mismos factores sobre el crecimiento y las lesiones óseas, acentuando en cambio los síntomas nerviosos. Nosotros no hemos podido obtener prueba objetiva de ello. Encontramos un efecto positivo del uretano, pero nos dimos cuenta de que la cantidad de dieta comida y, por tanto, la ingestión del tóxico era menor; poniendo en igual ingestión de dieta ratas

con y sin uretano se vieron los mismos resultados<sup>41</sup>. Resultados igualmente negativos que nosotros han obtenido una gran parte de los investigadores del problema.

## MODIFICADORES HORMONALES.

SELYE y cols.<sup>13</sup> han dado recientemente un interesante avance al problema al demostrar su influenciabilidad por hormonas. Con la inyección de la hormona somatotrófica (STH), SELYE y BOIS<sup>34</sup> ven acentuarse notablemente las lesiones óseas. En cambio, con cortisol o ACTH las atenúan o suprimen<sup>35</sup>. Anteriormente, los mismos autores han demostrado el antagonismo de STH y cortisol en la regulación de las respuestas tisulares a distintos tipos de injuria. El estradiol, la tiroxina o la hipofisectomía tienen el mismo efecto frenador. Es asimismo muy interesante que la desoxicorticosterona, que no influye el cuadro esquelético, estimule la producción de aneurismas; combinando DOC y cortisol se puede cambiar el cuadro del odoratismo, originándose más aneurismas sin alteraciones óseas.

Nosotros habíamos iniciado hace dos años pruebas con cortisona, pero no vimos modificaciones marcadas cuando empleamos ratas con dieta de harina de lathyrus odoratus, por lo cual no insistimos en aquellas pruebas. En cambio, estudiando el tamaño de órganos<sup>4</sup>, vimos la atrofia testicular y el aumento de tamaño de tiroides y suprarrenales, este último también advertido por DASLER<sup>12</sup>. Posteriormente hemos hecho las observaciones sobre factores endocrinos que se ven en el cuadro III (ver también figura 1).

CUADRO III

EFECTOS ENDOCRINOS SOBRE EL ODORATISMO

(MAAN (◇), 5 mg. diarios por vía oral).  
Treinta días.

GRUPO	Número de ratas	Peso inicial gm.	Peso final gm.	Parálisis	Cifosis	Fémures	Muer- tas an- tes de los 30 días
Control (Φ) positivo .....	10	56,7	82,7	+++ (30 %)	++ (30 %)	+++ (100 %)	4
Control positivo .....	6	60	60	0	± (50 %)	++++ (100 %)	3
Tiroidectomizadas .....	10	55	67,0	0	0	++++ (100 %)	4
Machos castrados .....	10	63,2	79,2	++++ (80 %)	++++	++++ (80 %)	6
Id. más estrógenos (").	10	65,6	82,4	0	0	+	3
Hembras más estróge- nos (") .....	10	53,7	64,1	0	0	+	4
Machos más estróge- nos (") .....	10	68,7	77,2	0	0	+	1
Adrenalectomizados (*).	8	52,0	62,1	0	± (80 %)	+++ (100 %)	5
Tiroxina (/) .....	10	60,0	92,6	0	0	0	0
Diabetes aloxánica .....	10	59,6	88,4	0	+ (90 %)	++++ (100 %)	2

(") 2 mg. de progesterona y 100 mg. de estrona por día, parenteral.

(/) 750 µg. kg./día. parenteral.

(\*) 0,5 mg. DOC/día.

(◇) MAAN = metilnaminoacetónitrilo.

(Φ) Tóxico mezclado con la dieta durante dos semanas.

Agradecemos a los laboratorios Schering, S. A., y Roche, S. A., por habernos suministrado la estrona y progesterona y la tiroxina, respectivamente, empleadas en estas experiencias.



Fig. 1.

El efecto del sexo, que es tan manifiesto en el latirismo humano, puede también confirmarse en la rata. Los machos castrados con inyección de estrógenos, así como las hembras a las que

se les inyectan los mismos estrógenos, dejan de tener parálisis y las alteraciones óseas son mínimas. Existe, pues, una protección del cuadro, aunque no es que los andrógenos estimulen el

cuadro, puesto que la simple castración de los machos no lo influye aumentando las cifosis y las parálisis, sino que se trata de una acción inhibidora de los estrógenos. También WALKER y WIRTSCHAFER<sup>21</sup> han visto que esta misma combinación de hormonas inhibe la reabsorción de los fetos en las ratas latíricas y SELYE<sup>13</sup> ve un efecto protector con el estradiol.

Un efecto muy intenso es el de la tiroxina, que inhibió en todos los casos totalmente el cuadro, tanto en lo referente a la neuropatía como a las lesiones óseas. Es asimismo curioso que la inducción de una diabetes aloxánica, sin afectar a la osteopatía, suprimió en todos los casos las manifestaciones neurológicas.

El efecto de la STH no es tan sorprendente, puesto que estimula el crecimiento y es natural que pueda tratarse de una sumación de acciones sin que en realidad intervenga en el fondo de la patogénesis del odoratismo; demuestra que no existe carencia de ác. pantoténico, en cuyo caso la STH no es activa (BARBORIAK y KREHL<sup>36</sup>), confirmando la falta de acción protectora vista por nosotros de la adición de ác. pantoténico a la dieta. La acción del ACTH y la cortisona, así como la de estronas y tiroxina, podría ser sobre la detoxicación de los nitrilos haciéndolos menos eficaces, o bien sobre la reacción tisular, que es opuesta a la de la STH; se trata de hormonas catabólicas, en efecto. Lo que confirman estos estudios es la modificación de las respuestas, incluso a un tóxico tan potente, por las hormonas; pero no dejan ver más claro, por el momento, en el aspecto de la patogénesis. Llama, sin embargo, la atención la acción protectora tan potente de la tiroxina, que hace pensar en un efecto más específico sobre la acción tóxica de los aminonitrilos.

La acción del tóxico parece antianabólica a juzgar por la detención del crecimiento, pero eso puede derivarse de la falta de aminoácidos esenciales en la proteína de la legumbre, puesto que se corrige por el aumento de caseína o con

la metionina. Un defecto de síntesis de mucoproteínas no ha podido ser demostrado hasta ahora, pues los cambios de propiedades de los mucopolisacáridos y de la osteína pueden derivar del trastorno de la función de las células más bien que de un defecto de capacidad de síntesis. Es natural pensar que, en la semilla, el tóxico juegue algún papel cuyo conocimiento podría explicar quizá su acción en el organismo animal. Conocemos, en efecto, algunas sustancias que existen en las semillas, como las cumarinas, y se piensa de ellas actualmente que intervienen en el crecimiento; propulsoras en dosis pequeñas e inhibidoras en mayores dosis, cambiándose también su acción por pequeñas modificaciones químicas en su molécula (por ejemplo, transformación del parasorbínico en caprolactona). Era similarmente posible que el  $\gamma$ -glutamyl- $\beta$ -aminopropionitrilo cumpliera en la semilla alguna función. En ella puede persistir durante mucho tiempo la capacidad de revivir, originando en el medio propicio una nueva planta, para lo cual es necesaria la eliminación o destrucción de los inhibidores. El CNH existe en concentración suficiente en algunas semillas para mantener en "narcosis" sistemas de crecimiento, que se ponen en actividad cuando se disuelve en el terreno. Hay hormonas inhibidoras, al lado de heteroauxinas estimulantes ( $\beta$ -indolacético y  $\beta$ -indolacetaldehído) que, respectivamente, inhiben o estimulan la transformación del embrión quiescente en activo (SOEDING<sup>37</sup>). Estas reflexiones nos movieron a investigar si el tóxico activo es un inhibidor del crecimiento y desarrollo de la semilla, en cuyo caso al ser ésta sembrada debería difundir al medio, liberándose la semilla de él. Hemos hecho germinar en el laboratorio las semillas y hemos recogido, por un lado, el agua del medio, y por otro, hemos separado las plantitas brotadas, estudiando su efecto latirógeno sobre las ratas de ambas fracciones. En el cuadro IV reproducimos en síntesis los resultados obtenidos.

CUADRO IV

EFECTO LATIROGENO DE LA PLANTA BROTADE Y DEL LIQUIDO DEL MEDIO DE CRECIMIENTO

	Número de ratas	Tiempo de experiencia	Parálisis	LESIONES OSEAS	
				Cifosis	Fémures
Planta germinada.....	5	45 días.	+++ (60 %)	++ (100 %)	+++ (100 %)
Fracción líquida.....	5	45 días.	0	0	0

Contra lo que esperábamos, la planta en crecimiento activo retiene el tóxico, que por tanto no tiene ningún efecto inhibidor sobre dicho crecimiento.

## REFLEXIONES PATOGÉNICAS.

Las manifestaciones neurológicas del odoratismo, aceptándose que son otras de las directas consecuencias del tóxico, lo que para nos-

otros es indudable, establecen una relación con el latirismo humano y con el cicerismo. De otro modo habría que pensar que latirismo y odoratismo son dos cosas distintas, pues el latirismo humano no tiene con el odoratismo otra similitud aparente que la paraplejia y el estar producido por una especie de semillas dentro del mismo género común: *Lathyrus*. DASLER<sup>12</sup> y STRONG<sup>38</sup> han aceptado la distinción que hemos



hecho entre los dos procesos y la designación que propusimos de odoratismo. No solamente en el latirismo humano no hay enfermedad ósea, ni de los cartílagos, aorta, etc., sino que además en las semillas de la almorta (*lathyrus sativus*) no existe el tóxico ( $\gamma$ -glutamyl- $\beta$ -aminopropionitrilo) del *lathyrus odoratus* <sup>39</sup>.

Pero aunque haya una relación entre estos tres procesos, sus condiciones de producción ofrecen diferencias intrigantes. El odoratismo se produce en las ratas, y también en otros animales, mamíferos y aves, y se obtiene de modo prácticamente constante sin que se pueda evitar con otras adiciones a la dieta. El cicerismo aparece en las ratas solamente si el garbanzo está cocido o con la proteína pura, se da en el 70 por 100 de los animales y puede evitarse por la adición de donadores de metilos (metionina, colina). El latirismo humano aparece de modo espontáneo con cierta, pero no estricta, relación con la masividad de ingestión, en un 30 por 100 solamente de los que hacen la misma alimentación. Al principio, estudiando el brote epidémico inicial, creímos que la monotonía de la dieta influía y que acaso se evitaba en personas que además de las almortas tomaban un suplemento alimenticio bueno. Pero los casos que hemos visto luego en sujetos con una dieta excelente, que tuvieron latirismo por tomar la harina de San Antonio (harina de almortas) como suplemento, nos ha convencido de que la restante dieta influye poco sobre el efecto tóxico. Lo más sorprendente es que la almorta produzca espontáneamente epizootias en caballos, mulas, corderos y cerdos, y en cambio con una alimentación exclusiva con esa legumbre en caballos y cerdos nosotros no hayamos podido reproducir la enfermedad. El brote que se registró en España en las mulas coincidió con el brote humano. Todo esto nos ha hecho pensar que o debe sumarse a la injuria bioquímica que la almorta produzca en el sistema nervioso otro factor, infección por virus acaso, o que la legumbre no tenga constantemente las propiedades tóxicas, sino que las adquiera en ciertas circunstancias solamente.

Los aminonitrilos que empleamos ahora en la producción del odoratismo son el radical tóxico en el odoratismo, pero en su estado natural aparece el BAPN incorporado al ácido glutámico. Esto permite suponer que en estado natural esté ligado en cierta forma a la proteína propia de la semilla, de la cual disocia espontáneamente, o por la técnica de extracción. Es verosímil que en ella exista, como por ejemplo, en el laurel cerezo, un fermento que sea capaz de liberar el CNH—en el caso del *odoratus* el grupo CN-nitrilo—y que en el odorato esté libre en concentración suficiente y en las otras legumbres solamente en determinadas circunstancias. Quizá la toxicidad o no de la almorta pueda tener que ver con las condiciones y tiempo de conservación y en el garbanzo los metil-donadores inhi-

ban el desdoblamiento. Esto sólo son sugerencias, y en este sentido creemos que son necesarias investigaciones ulteriores.

Las circunstancias modificadoras del cuadro suscitan también reflexiones. En realidad, todos los factores que inhiben el odoratismo son de acción estimulante del catabolismo: tiroxina, estradiol, ACTH y cortisona; los que le refuerzan son, por el contrario, favorecedores del anabolismo, como STH, e inhibidores del catabolismo, como la tiroidectomía. Esto sugiere que la incorporación del tóxico a los tejidos se haga en el proceso de síntesis de proteínas propias, sustituyendo a otros radicales e introduciéndose en las proteínas o mucopolisacáridos. Las investigaciones de STRONG <sup>38</sup>, así como las de PONSETI y cols. <sup>17</sup>, indican que una parte del tóxico BAPN marcado con C<sup>14</sup> se elimina con el CO<sub>2</sub> de la respiración, y una parte mayor se elimina en la orina, ya como tal, ya formando parte de un cuerpo volátil desconocido, ya en la creatina o alantoína, lo cual quiere decir que previamente se incorporó a la glucocola. Esto supone, por lo pronto, una unión del tóxico a aminoácidos y precisamente a éste, que forma parte importante de la fracción proteica de la colágena, y sustancias fundamentales del conjunto o derivados (matriz ósea y cartilaginosa). El estímulo catabólico dificultaría esta incorporación y aceleraría su destrucción y eliminación. El aumento de intensidad de síntesis, por el contrario, favorecería su incorporación. En la rata preñada se producen reabsorciones de los fetos <sup>6</sup> en la época de su mayor crecimiento o lesiones intensas de odoratismo <sup>9</sup>. En estas condiciones el feto es la zona anabólica del conjunto madre-fruto, mientras que aquélla es la zona catabólica, y resulta por ello doblemente interesante cómo el tóxico actúa sobre la primera sin afectar a la segunda.

Resulta verosímil que más bien que una acción sobre un determinado sistema enzimático, como habíamos sugerido, se trate de una incorporación a las proteínas del tóxico suministrado, alterando las condiciones de las funciones del tejido. Quizá la asociación con el ácido glutámico, como espontáneamente ocurre en la semilla de *odoratus*, así como su incorporación a la glucocola, como se ha visto en los estudios con isótopos, explique, respectivamente, el tropismo por el sistema nervioso y las matrices ósea y cartilaginosa. Se trata solamente de sugerencias, de base verosímil que pueden ser base de trabajos futuros en este intrincado problema. En el sentido conceptual y de la patogénesis general, ofrece un notable interés el intento de esclarecimiento; desde el punto de vista práctico y humano también. Las legumbres parecen tener, al lado de sus cualidades alimenticias, una actividad potencial o actual tóxica, que debió ser intuída muy ancestralmente. El garbanzo, en latín "cicer", viene del griego KYKEROS, que significa irritable excitante; el la-



thyryus podría derivar del griego THOUROS, cuya significación es equivalente. Hasta dónde llega esta influencia patogénica, fuera de los cuadros violentos y claros, es asimismo de evidente importancia estudiarlo.

# RESUMEN.

Después de un nuevo análisis del mecanismo de las lesiones en el odoratismo experimental de la rata, los autores consideran que las mismas derivan principalmente de un defecto en las matrices intercelulares y en la colágena de los tejidos, que se manifiesta en el tejido conectivo, cartilago y hueso.

Se comunican los resultados experimentales obtenidos con diversos derivados químicos que permiten reproducir sensiblemente el cuadro irrogable con el suministro de las semillas de *Lathyrus odoratus*.

Los estrógenos y la tiroxina son capaces de impedir la presentación del cuadro tóxico. Los primeros, parcialmente; la tiroxina, en forma total.

A la luz de estos resultados y de otros de la reciente bibliografía se hacen sugerencias sobre la posible interpretación patogénica. Odoratismo no es igual que latirismo. Ambos procesos, así como el cicerismo, tienen probablemente una raíz común, son casos de leguminismo, acciones tóxicas de las legumbres, pero no son la misma cosa. Se sugiere que los radicales tóxicos procedentes de las legumbres se incorporan a las proteínas propias de los tejidos cuando el sujeto está en activo anabolismo. Los inhibidores son siempre estimulantes catabólicos que, posiblemente por ello, dificultan la incorporación del radical al organismo.

Se sugieren posibles caminos para la futura investigación del problema.

# BIBLIOGRAFIA

1. LEWIS, H. B. y SCHULERT, A. R.—Proc. Soc. Exp. Biol. a. Med., 71, 440, 1949.
2. LEWIS, H. B. y SCHULERT, A. R.—Proc. Soc. Exp. Biol. a. Med., 81, 86, 1952.
3. LEWIS, H. B., FAJANS, R. S., ESTERER, M. B., SHEN, CH. W. y OLIPHANT, M.—J. Nutrit., 33, 537, 1948.
4. VIVANCO, F. y JIMÉNEZ DÍAZ, C.—Bull. Inst. Med. Res. Univ. Madrid, 4, 1, 1951 y Rev. Clin. Esp., 40, 157, 1951.
5. PONSETI, I. V. y BAIRD, W. A.—Am. J. Path., 28, 1,059, 1952.
6. JIMÉNEZ DÍAZ, C., VIVANCO, F. y MORALES, M.—Rev. Clin. Esp., 63, 275, 1956.
7. BACHUBER, T. E., LALICH, J. J., ANGEVINE, D. M., SCHILLING, E. D. y STRONG, F. M.—Proc. Soc. Exp. Biol. a. Med., 89, 294, 1955.
8. WALKER, D. G. y WIRTSCHAFTER, Z. T.—J. Nutrit., 53, 147, 1955.
9. CLEMMONS, J. J. y ANGEVINE, D. M.—Am. J. Path., 33, 175, 1957.
10. STAMMLER, F. W.—Proc. Soc. Exp. Biol. a. Med., 90, 294, 1955.
11. PYÖRÄ, K., SEPPALA, T. y SVEN PUNSAAR.—Acta Path. et Microbiol. Scand., 38, 273, 1956.
12. BARNETT B. D., RICHEY, D. J. y MORGAN, C. L.—Proc. Soc. Exp. Biol. a. Med., 95, 101, 1957.
13. EIZINGER, F. M. y WARNER, E. D.—Laborat. Invest., 6, 251, 1957.
14. DASLER, W.—J. Nutrit., 53, 105, 1954.
15. SELYE, H.—Rev. Canad. de Biol., 16, 1, 1957.
16. PONSETI, I. V. y SHEPARD, R. S.—J. Bone a. Joint Surg., 36, 1,131, 1954.

15. FOLLIS, R. H.—Some observations on experimental bone diseases, pág. 249, en Ciba Symposia on Bone structure and metabolism. Ed. Churchill, 1956.
16. PONSETI, I. V., WAWZONEK, S., SHEPARD, R. S., EVANS, T. C. y STEARNS, G.—Proc. Soc. Exp. Biol. a. Med., 92, 366, 1956.
17. PONSETI, I. V., WAWZONEK, S., FRANKLIN, W. E., WINNICK, R. E. y WINNICK, T.—Proc. Soc. Exp. Biol. a. Med., 93, 515, 1956.
18. JACKSON, S. F. y RANDALL, J. T.—Fibrogenesis and the formation of matrix in developing bone, pág. 47, en Ciba Symposium on bone structure and metabolism, 1956.
19. BARNETT, B. D., BIRD, H. R., LALICH, J. J. y STRONG, F. M.—Proc. Soc. Exp. Biol. a. Med., 94, 67, 1957.
20. LEE, J. G., DUPUY, H. P. y ROLFS, H. E.—J. Nutrit., 53, 433, 1955.
21. WALKER, D. G. y WIRTSCHAFTER, Z. T.—J. Nutrit., 58, 161, 1956.
22. WALKER, D. G. y WIRTSCHAFTER, Z. T.—Arch. Path., 61, 125, 1955.
23. BACHUBER, T. E. y LALICH, J. J.—Arch. Path., 59, 247, 1955.
24. CHURCHILL, W., GELFANT, S., LALICH, J. J. y ANGEVINE, D. M.—Laborat. Invest., 4, 1, 1955.
25. MEYER, K.—The mucopolysaccharides of Bone, pág. 65, en Ciba Symposium on Bone structure and metabolism. Ed. Churchill, 1956.
26. JIMÉNEZ DÍAZ, C. y RAMÍREZ GUEDES, J.—Rev. Clin. Esp., 64, 364, 1957.
27. NORTH, J. D. K. y SINCLAIR, H. M.—J. Nutrit., 61, 219, 1957.
28. DUPUY, H. P. y LEE, J. G.—J. Am. Pharm. Ass., 43, 61, 1954.
29. DASLER, W.—Science, 120, 307, 1954 y Proc. Soc. Exp. Biol. a. Med., 88, 196, 1955.
30. WAWZONEK, S., PONSETI, I. V., SHEPARD, R. S. y WIEDENMANN, L. G.—Science, 121, 63, 1955.
31. LALICH, J. J.—Arch. Path., 6, 520, 1956.
32. JIMÉNEZ DÍAZ, C. y VIVANCO, F.—Bull. Inst. Med. Res. Madrid, 2, 95, 1949 y Rev. Clin. Esp., 33, 393, 1949.
33. DASLER, W.—Proc. Soc. Exp. Biol. a. Med., 85, 485, 1954 y Proc. Soc. Exp. Biol. a. Med., 91, 554, 1956.
34. SELYE, H. y BOIS, P.—Proc. Soc. Exp. Biol. a. Med., 94, 133, 1957.
35. SELYE, H. y BOIS, P.—Endocrinology, 60, 507, 1957.
36. BARBORIAK, J. J. y KREHL, W. A.—J. Nutrit., 61, 23, 1957.
37. SOEDING, H.—Die Wuchstofflehre. Ed. G. Thieme. Stuttgart, 1952.
38. STRONG, H. M.—Nutrit. Rev., 14, 65, 1956.
39. GARbutt, J. T. y STRONG, F. M.—Agric. a. Food Chem., 5, 367, 1957.
40. DASLER, W.—Chicago Med. School Quart., 18, 1, 1957.
41. VIVANCO, F.—Com. al IV Congreso Internacional de Nutrición, pág. 273. Paris, julio 1957.

# SUMMARY

After a new analysis of the mechanism of lesions in experimental odoratism in the rat, the writers conclude that such lesions are derived from a defect in intercellular and collagen matrices of tissues which manifests itself in the connective tissue, cartilage and bone.

The experimental results attained with various chemical derivatives which enable the condition produced by the supply of lathyrus odoratus to be reproduced are reported.

Estrone, together with progesterone, partially inhibits the onset of the condition. Thyroxine completely prevents it.

In the light of these and other results recorded in the current literature, some suggestions are made concerning the possible pathogenetic interpretation. Odoratism is not the same as lathyrism. Both conditions, like cicerism, probably have a common basis; they are cases of leguminism, that is, of toxic action of leguminous seeds, but they are not the same thing. It is suggested that the toxic radicals originating in the leguminous seeds are incorporated into the proteins peculiar to the tissues when the subject is in active anabolism. The inhibitors

always are catabolic stimulants which, possibly on account of this, hinder the incorporation of the radical into the body.

Possible courses are suggested for the future investigation of this problem.

### ZUSAMMENFASSUNG

Auf Grund von neuen und ausführlichen Studien über den Mechanismus des experimentellen Odoratismus in der Ratte, gelangen die Autoren zur Ansicht, dass es sich dabei um einen Defekt der interzellulären Matrizen und des Kollagen der Gewebe handelt, welcher im Bindegewebe, Knorpel und Knochen zum Ausdruck kommt.

Es werden die experimentellen Ergebnisse mit verschiedenen chemischen Derivaten besprochen, welche imstande waren das durch Verabreichung von *Lathyrus Odoratus* hervorgerufene Bild ziemlich genau zu reproduzieren.

Estrone und Progesterone zusammen verabreicht hemmen teilweise das Zustandekommen des Bildes, während es durch Thyroxin vollständig verhindert wird.

Diese Ergebnisse, sowie die neuesten im Schrifttum veröffentlichten Forschungen gestatten pathogenische Deutungen verschiedener Art. Odoratismus ist nicht gleichbedeutend mit Lathyrismus. Wenn es auch wahrscheinlich ist, dass beide Prozesse, sowie auch der Cicerismus gleichen Ursprungs sind und einen Leguminismus oder sozusagen eine toxische Wirkung von Hülsenfrüchten darstellen, so sind sie dennoch nicht ein und dasselbe. Es wird als wahrscheinlich angenommen, dass die Radikale der in den Hülsenfrüchten enthaltenen Giftstoffen von den gewebeeigenen Proteinen während der aktiven Anabolismusphase aufgenommen werden. Die Hemmungsagenten wirken immer Katabolismus fördernd und sonach ist es durchaus möglich, dass sie die Aufnahme der Radikale in den Organismus erschweren.

Es werden weitere Möglichkeiten zur Erforschung des Problems angegeben.

### RÉSUMÉ

Après une nouvelle analyse du mécanisme des lésions dans l'odoratisme expérimental du rat, les auteurs considèrent que celles-ci proviennent d'un défaut dans les matrices intercellulaires et de la collagène des tissus qui se présente dans le tissu conjonctif, cartilage et os.

On communique les résultats expérimentaux obtenus avec différents dérivés chimiques qui permettent de reproduire sensiblement le tableau produit par l'administration de semences de *lathyrus odoratus*. L'œstrone avec la progestérone inhibent partiellement la présentation du tableau. La thyroxine l'évite totalement.

En vue de ces résultats, et d'autres de la bi-

bliographie récente, on informe sur la possible interprétation pathogénique. Odoratisme n'est pas la même chose que lathyrisme. Ces deux processus, ainsi que le cicérisme ont probablement une racine commune: ce sont des cas de léguminisme, c'est à dire, action toxique des légumes, mais ce ne sont pas la même chose. On suggère que les radicaux toxiques, qui proviennent des légumes, s'incorporent aux protéines propres des tissus lorsque le sujet est en anabolisme actif.

Les inhibiteurs sont toujours des stimulants cataboliques qui, peut-être pour cela, difficolitent l'incorporation du radical à l'organisme. On suggère des possibles chemins pour l'étude future du problème.

### UN NUEVO FACTOR EN LA FUNCION PULMONAR. LA REGULACION MUSCULAR DE LA PRESION INTRAALVEOLAR

C. JIMÉNEZ DÍAZ, F. LAHOZ NAVARRO, J. PÉREZ GUERRERO, P. DE RÁBAGO, A. SASTRE y F. MARÍN.

Instituto de Investigaciones Clínicas y Médicas.  
Madrid.

No obstante los numerosos trabajos que constantemente se dedican al conocimiento de la función respiratoria, existen hechos funcionales y anatómicos que no resultan explicables de modo satisfactorio con las ideas generalmente manejadas en la actualidad. Mencionemos uno de cada orden, cuya relación constituye el objeto de este escrito.

1. Desde la descripción de REISSEISEN (1822) se sabe que existe una musculatura bronquial cuya extensión y disposición ha sido objeto de controversias e investigaciones sistemáticas ulteriores. Parece actualmente establecido (MILLER<sup>1</sup> y POLICARD<sup>2</sup>) que esta musculatura va más allá de los bronquiolos cartilaginosos, extendiéndose sin duda hasta los ductos alveolares. Allí forma una especie de esfínter por delante de los atrias alveolares. BATILSBERGER<sup>3</sup>, en el estudio de un sujeto normal ajusticiado, hizo una descripción detenida de estos músculos, especialmente visibles en su caso. Los alvéolos mismos no tienen musculatura, pero la que rodea el final de los ductos se extiende al origen de los alvéolos, cuya boca tiene por tanto un verdadero esfínter. El conjunto de la disposición de esta musculatura peribronquial corresponde, según el término utilizado por MILLER<sup>1</sup>, a una trama geodésica.

Se habla mucho de espasmo bronquial en la patología; con dudosa certeza se explica a su