

dores, la mayor parte de ellos después clínicos famosos o profesores, contribuyeron al esplendor de aquella clínica, a la que acudían médicos de todos los sitios del mundo. V. NOORDEN era el jefe inspirador, maestro admirado y venerado y gran médico en una ciudad brillante, llena de esplendores espirituales y artísticos.

En 1913 se separó de la cátedra y volvió a Frankfurth para trabajar en su clínica privada. Allí fué cuando en 1920 tuve ocasión de trabajar a su lado y convivir con él. Dos años más tarde vino a España, pronunciando en Madrid una conferencia, que yo traduje y leí en español, y con aquel motivo tuve de nuevo ocasión de tener trato íntimo con él y hablar sobre numerosos problemas. Más alejado ya en aquella época, por su edad y nueva situación, de la bibliografía médica y de la investigación, conservaba, sin embargo, el don de "consejo" por su manera certera de enjuiciar los problemas. Yo le escuchaba a la par con respeto un poco filial y con una admiración en parte porque sus valores lo merecían y en parte por constituir para mí, joven médico, un símbolo de una época brillante de Europa que no tuve ocasión de vivir personalmente.

Más adelante volvió a Viena, al Hospital Municipal, y allí hube de visitarle nuevamente y conocer su Departamento de Terapéutica, y sobre todo la cocina dietética, realizado con profundo

conocimiento y gran sentido práctico. Después, nuestra guerra civil y la segunda guerra europea dificultaron nuestra relación y solamente pudimos tener contacto epistolar, la última vez poco antes de su muerte.

V. NOORDEN ocupa un lugar destacado en la historia de la Medicina, en esa época del comienzo de siglo constituida por grandes clínicos penetrantes y humanos, a la par científicos y artistas, internistas de amplia visión, aunque el trabajo personal de cada uno fuera orientado de preferencia en determinados temas. El progreso vertiginoso de la técnica aplicada al diagnóstico y de la terapéutica han ido creando un modo de ejercer la Medicina de fecundos resultados prácticos, en muchos aspectos imprescindible, pero no puede esto eliminar la importancia fundamental que en la orientación y en la guía diagnóstica y terapéutica alcanza el clínico general de base firme y visión amplia, por el que se deja conducir el enfermo y al que vuelve con frecuencia sus ojos angustiado en busca de un apoyo seguro. Es por esto importante recordar aquellas figuras y revisar su biografía para confirmar y fortificar la necesidad de mantener esa orientación en un cierto número de médicos, que no es incompatible, sino, por el contrario, eficazmente colaboradores de la especialización restringida que el progreso de nuestra ciencia sin duda también exige.

EDITORIALES

SINDROME DE LA OBSTRUCCION DE LA VENA CAVA SUPERIOR

Cada vez se ve con mayor frecuencia la obstrucción de la vena cava superior, cuyo síndrome cuando el cuadro es completo es fácilmente diagnosticable; si el síndrome depende de una obstrucción parcial, la sospecha diagnóstica puede confirmarse, primero, por la inyección intravenosa de material de contraste, y segundo, por la fotografía infrarroja. La recopilación bibliográfica más completa fué hecha en 1946 por MCINTIRE y SYKES, comprendiendo 250 casos auténticos registrados entre 1904 y 1945, inclusive. En los últimos diez años los trabajos publicados indican que el síndrome se aprecia aproximadamente en un caso anual por cada 200-300 camas de hospital. La incidencia actual es varias veces superior a lo que se veía previamente y asimismo parece observarse un cambio en la etiología. BRUCKNER comunica su experiencia durante diez años en el Veterans' Administration Hospital con 23 casos observados.

Respecto a la etiología, en la estadística de MCINTIRE y SYKES las cifras porcentuales respectivas eran de 20,7 para la retracción o compresión por tejido cicatricial (mediastinitis crónica), 33 por 100 para los tumores malignos primarios del tórax y 26,9 por 100 para los aneurismas aórticos; sin embargo, en los casos de BRUCKNER las cifras respectivas para estos tres apartados son 4,4, 78,2 y 4,4 por 100; queda el 13 por 100 restante con casos de trombosis idiopática, trombosis posiblemente

sifilítica y hepatoma primario con metástasis en el tórax. Es también de interés que el 70 por 100 de los casos de tumores malignos torácicos correspondían a un origen broncogénico (siete carcinomas broncogénicos y siete no diferenciados).

Los síntomas y signos que presentan los enfermos con el síndrome de obstrucción de la vena cava superior corresponden a uno o ambos de estos dos grupos: Los debidos a la enfermedad primaria y los que son consecuencia de la propia obstrucción venosa. Los procesos no malignos que obstruyen la vena cava superior presentan, generalmente, de un modo exclusivo los hallazgos consecutivos a la obstrucción, excepto en los casos de aneurisma aórtico sifilítico y fistula arteriovenosa. En cambio, los procesos malignos pueden presentar solamente estos mismos hallazgos, pero, en ocasiones, se acompañan de los dependientes de la enfermedad primaria. La obstrucción venosa se caracteriza por hinchazón edematosa de la cabeza, cuello y brazos y parte superior del tórax; puede haber cefaleas, dolores torácicos, vértigos y disnea en posición prona o con el ejercicio. Otros hallazgos habituales son la congestión de las conjuntivas, coloración púrpura de la piel de la mitad superior del cuerpo, venas prominentes y dilatadas de la circulación colateral en la misma región y elevación de la presión venosa en el brazo en comparación con la presión normal en las piernas. La prueba final se obtiene por la demostración del sitio de la obstrucción y de la circulación colateral por el empleo intravenoso de medios de con-

traste. El carcinoma broncogénico puede existir sin síntomas o signos y diagnosticarlo solamente por el estudio clínico o radiológico o por el cuadro general de tos, esputos (hemoptoicos o no), pérdida de peso, ronquera, disfagia, malestar general, dolores torácicos y disnea.

En cuanto al pronóstico, el síndrome de obstrucción de la vena cava superior por sí mismo es compatible con una vida larga; a este respecto cita un caso de supervivencia de veintiocho años. Pero en estos casos hay que aceptar necesariamente que la causa de la obstrucción no es maligna. No obstante, estos enfermos están seriamente incapacitados por la disnea y no pueden dedicarse a sus trabajos habituales por las cefaleas y vértigos y en todo caso no pueden tumbarse en la cama, mostrando asimismo una gran reducción de fuerzas.

Como la mayoría de los casos de obstrucción de la vena cava superior se debe a procesos malignos, el pronóstico lógicamente está ligado al de la enfermedad maligna. La duración de la vida se mide generalmente en términos de tres a nueve meses cuando no se hace tratamiento y el empleo de radioterapia y mostaza nitrogenada puede añadir un tiempo equivalente al anterior; no obstante, la enfermedad y el tratamiento dejan al sujeto en muy malas condiciones.

De la observación de sus casos aprecia que siempre que el síndrome existe durante más de seis meses la patología primaria es benigna; este hallazgo debe ser la clave que conduzca a la terapéutica quirúrgica y la curación. La situación inversa, esto es, el resultado final extremadamente pobre por obstrucciones originadas por carcinoma bronquial y pulmonar, es igualmente cierto; esto se subraya por el hallazgo de que un caso es ya inoperable cuando la visualización de los medios de contraste revela alteraciones morfológicas de los grandes vasos mediastínicos. Pero la radioterapia está mejorando en sus intentos de atacar la malignidad y cabe la posibilidad de que el carcinoma pulmonar sea eliminado en el área irradiada; además, la cirugía consigue ahora el éxito al establecer un cortocircuito que salve la obstrucción de la cava, mediante el empleo de varias clases de injertos, principalmente homoinjertos aórticos, lo que aumenta las posibilidades de la extirpación radical del proceso maligno y efectuar la curación cuando existe un proceso benigno.

La anatomía y fisiología de la vena cava superior y del sistema linfático en el tórax son tales, que cabe esperarse la producción de fenómenos de compresión y es notable que esto no ocurra con mayor frecuencia. Parece claro que el aumento en la incidencia del síndrome de la vena cava superior y del factor etiológico carcinoma pulmonar en aproximadamente el 75 por 100 de los casos se debe a la frecuencia con que el carcinoma pulmonar está aumentando a un ritmo aterrador.

El tratamiento actual de la tuberculosis y de la sífilis tiende a reducir la incidencia de adenopatías y aneurismas, respectivamente, que podrían resultar en una oclusión de la cava. Pero la incidencia de estos tipos de compresión es muy baja; para probarlo, ha revisado BRUCKNER todos los casos de aneurisma sífilítico en dicho hospital durante los diez últimos años y no ha encontrado más que un solo caso de compresión. Se ha planteado la cuestión de la existencia de una compresión como consecuencia de cicatrizaciones mediastínicas en relación con infecciones respiratorias altas repetidas, pero no hay dato alguno que apoye este punto de vista.

Como el diagnóstico más precoz, que conduciría rápidamente a la cirugía o la irradiación, es la única esperanza en el momento actual de salvar más casos, puede ser útil el empleo de la venografía, determinación de las presiones venosas, y el empleo de la visualización con fotografía infrarroja, de forma de confirmar la más ligera sospecha de la existencia de una obstrucción en la vena cava superior. El síndrome clínico y la demostración por medios de contraste de la obstrucción completa de la cava con evidente bloqueo suponen una demostración demasiado tardía para efectuar la curación de los enfermos con procesos malignos, pero esto puede no ser cierto en los casos de obstrucción parcial. No hay la posibilidad de que los exámenes radiológicos rutinarios del tórax constituyan un procedimiento de determinar el

cáncer de pulmón en 46 casos de un total de 802.000 radiografías realizadas. En el área anatómica que nos ocupa es por completo verosímil que en el momento en que aparece radiológicamente una masa evidente el caso es inoperable. Por el contrario, la presencia de edema no explicado y localizado en dicha zona o la evidencia de circulación colateral en la mitad superior del cuerpo en uno o ambos brazos debe inmediatamente sugerir la investigación de la presión venosa, fotografía infrarroja y la venografía, a pesar de hallazgos radiológicos normales.

Los datos observados indican que si existe el síndrome de la vena cava superior durante más de seis meses hay que presumir que el factor etiológico sea benigno, y en estos casos, con el creciente progreso en los injertos vasculares, es de esperar que puedan tratarse y curarse mayor número de casos.

Como dato complementario señala la asociación de tuberculosis pulmonar activa con carcinoma pulmonar en tres de 16 casos; el total es demasiado pequeño para ser significativo, pero esta asociación se viene notando también en las últimas publicaciones. Subraya que el diagnóstico de un solo proceso no excluye el otro y que todos los casos deben ser investigados rutinariamente sobre la presencia de ambos procesos sin aceptar taxativamente el diagnóstico de un solo proceso.

Se ha insistido repetidamente que la edad media es el tiempo habitual para el desarrollo del carcinoma pulmonar y no la enfermedad avanzada; el promedio de edad para el grupo total en sus casos fué de 47,6 años; sólo dos casos tenían entre sesenta y setenta años.

BIBLIOGRAFIA

BRUCKNER, W. J.—A. M. A. Arch. Int. Med., 102, 88, 1958.

ANTAGONISTAS Y ANTICUERPOS CONTRA LA INSULINA Y RESISTENCIA A LA INSULINA

En los últimos tiempos viene describiéndose en la literatura numerosos factores en el suero que se oponen a la acción de la insulina, pero, desgraciadamente, la multiplicidad de las técnicas empleadas ha conducido a confusiones en relación con estos diversos factores y sobre la naturaleza de su oposición a la insulina, confusión que se ha complicado aún más al ver que un grupo de autores no encuentra el antagonista previamente referido por otros en condiciones esencialmente similares y descubre un nuevo antagonista realmente no descrito.

Puede hacerse una distinción clara entre los diversos factores antiinsulina, ya que así como está bien establecida la naturaleza de anticuerpos de ciertos antagonistas de la insulina, otros pueden demostrarse sin que previamente se haya administrado insulina exógena. Se acepta la posibilidad de que uno u otro tipo de antagonistas de la insulina intervenga en la producción de la diabetes, pero todavía sigue sin demostrarse.

El antagonista más intensamente estudiado es un sistema enzimático, la insulinasa, que es capaz de degradar la insulina por proteólisis; no hay duda de que la insulinasa es la responsable de la corta duración "in vivo" de la insulina, y así, la mitad de la insulina circulante se degrada en unos treinta y cinco minutos. MIRSKEY ha sugerido la posibilidad de que en la diabetes tenga significación etiológica una actividad excesiva de la insulinasa o la carencia de un inhibidor de la misma; sin embargo, los experimentos con insulina etiquetada con I^{131} no han podido demostrar una degradación anormalmente rápida de la insulina en los diabéticos no tratados.

Así como el hígado, riñón y el músculo poseen sistemas insulinasa activos, la degradación de la insulina en el plasma tiene lugar normalmente de una manera muy lenta; no obstante, hay ocasiones en que ciertas muestras de plasma son capaces de destruir rápidamente grandes cantidades de insulina yodada. No ha podido

demostrarse la naturaleza enzimática de esta destrucción, pero se ha podido ver que la diferente capacidad de los sueros en cuanto a degradación de la insulina no tiene relación con la presencia o ausencia de diabetes.

Las técnicas empleadas habitualmente para el ensayo de la actividad insulina o para la demostración de inhibidores se basan en la observación de GEMMILL de que la captación de glucosa por el diafragma aislado de la rata se aumenta por la insulina, valorándose por la diferencia en la concentración de glucosa en el medio antes y después de la incubación; también puede determinarse el aumento en el contenido de glucógeno del diafragma al exponerse a la insulina antes de la incubación en solución de glucosa.

BORNSTEIN y PARK observaron que la captación de glucosa por el diafragma era dos veces mayor cuando se incubaba con suero de ratas normales en ayunas, mientras que el suero de ratas aloxánicas mostraba una captación un 25 por 100 más baja. El hecho de que la adrenalectomía o la hipofisectomía pueden normalizar la captación de glucosa indica que esta diferencia no se debe a la existencia de insulina en el suero de las ratas normales, concluyéndose que el suero de los animales diabéticos inhibe la captación de glucosa. Sin embargo, la adición de insulina la aumenta, tanto si el suero es de animales normales o diabéticos, lo cual demuestra que no existe antagonismo insulínico "per se", aunque la gran concentración utilizada de insulina podría enmascarar dicho antagonismo. Pudo demostrarse que el inhibidor se encontraba en la fracción lipoproteica del suero, destruyéndose por congelación y descongelación repetidas. Otros autores han observado que el suero de gatos pancreatectomizados inhibe el aumento de la captación de glucosa estimulada por la adición de insulina, pero que sin añadirla no se modifica. El factor inhibitorio no se presenta cuando se realizan simultáneamente con la pancreatectomía, la hipofisectomía o adrenalectomía; además, el tratamiento con cortisona o hidrocortisona de dichos animales apancreáticos y adrenalectomizados ocasiona la aparición del factor inhibidor. El antagonista insulínico es estable a la congelación y descongelación y se encuentra en las globulinas con cloruro sódico saturado.

Así, tenemos dos factores aparentemente diferentes: uno, correspondiente a una lipoproteína, que inhibe la captación de glucosa en ausencia de insulina, y el otro, una fracción no lipoproteica, que actúa como antagonista de la insulina.

Por otro lado, VALLANCE-OWEN y cols. han referido la existencia de un factor inhibidor de la insulina en el suero de diabéticos mal controlados, pero no cetósicos, y que requieren insulina; en dos de tales enfermos el factor inhibidor desapareció después de controlar la hiperglicemia. Posteriormente se ha visto que el inhibidor podía demostrarse en sujetos previamente no tratados por insulina y por lo tanto no parecía corresponder a anticuerpos.

FIELD y STETTEN han observado la presencia de un antagonista de la insulina en el suero de cinco de siete enfermos con acidosis diabética; uno de ellos no había sido tratado nunca con insulina y el antagonista fué igualmente activo contra la insulina humana o de animal. Estos autores encuentran que el aumento en la síntesis de glucógeno se reducía marcadamente o desaparecía si el diafragma era expuesto al suero inhibidor antes, después o al mismo tiempo que la exposición a la insulina. El suero de los sujetos normales no tiene efectos significativos sobre el acúmulo de glucógeno en estas condiciones. La separación por electroforesis demostró que el antagonista estaba en la fracción alfa globulina, mientras que las lipoproteínas no mostraban actividad inhibidora. El antagonista no pudo demostrarse en el suero de dos enfermos con diabetes y acromegalia que mostraban resistencia a la insulina o en el suero de uno de estos enfermos, a los que se dió una infusión prolongada de ACTH.

Utilizando la misma técnica, MARSH y HAUGAARD refirieron la inhibición de la insulina por sueros de sujetos normales y diabéticos leves, pero era mucho mayor con los sueros de tres enfermos resistentes a la insulina, concluyendo que las sustancias inhibitorias se combinaban o

inactivaban la insulina; en vista de ello sugerían que se había producido una combinación antígeno-anticuerpo; como no fraccionaron el suero inhibitorio, la ausencia de antagonismo para la insulina al exponer el diafragma primero al suero y después a la insulina, indica que el factor inhibitorio de FIELD y STETTEN no se hallaba presente. Sin embargo, no mencionan la ausencia o presencia de acidosis y, en cambio, GROEN y cols., midiendo la captación de glucosa del diafragma, no demostraron antagonismo a la insulina en los sueros de enfermos con coma diabético.

Recientemente, BAIRD y BORNSTEIN han extraído la insulina del plasma y creen haber demostrado factores inhibidores en el suero de sujetos normales. Consideran que el factor por ellos encontrado es el mismo que el descrito por FIELD y STETTEN; pero, sin embargo, como el factor estable existía en el suero de los siete sujetos normales y en los ocho con diabetes controlada, pero faltaba en el suero de cuatro diabéticos graves en coma (uno resistente a la insulina), es difícil saber si se apoyan los hallazgos de dichos autores o atribuyen importancia a este factor en el desarrollo de la resistencia a la insulina. Se dedujo la presencia de un antagonista lábil de la insulina por la observación de que así como la insulina no puede demostrarse en el plasma crudo de enfermos insulín-resistentes, los extractos de estos plasmas revelaban actividad insulínica en la técnica del diafragma. Sin embargo, la cantidad de insulina extraída del suero de enfermos a los que se habían administrado hasta 8.000 unidades de insulina en las veinticuatro horas precedentes no era mayor que la que se extraía de otros sueros; parece, pues, posible que gran parte de la insulina administrada a sujetos resistentes se liga con un anticuerpo y así resiste a la extracción, atribuyendo la resistencia a la insulina a la presencia de dicho anticuerpo.

En resumen, puede decirse que, así como grupos de autores han referido resultados reproducibles en relación con un antagonista particular de la insulina, no hay suficiente acuerdo entre los diferentes grupos, incluso aunque se hayan utilizado condiciones experimentales aparentemente similares; por lo menos, en parte, la dificultad puede atribuirse a la marcada variabilidad en la sensibilidad de los métodos, incluso aunque la técnica esté rigidamente estandarizada.

Salvo en los trabajos de HAUGAARD y MARSH, no se ha visto una evidente relación entre la resistencia a la insulina y la presencia de antagonistas para esta hormona; por otro lado, el papel de los anticuerpos se ha visto en casos en los que eran demostrables anticuerpos neutralizantes para la insulina o de otro tipo, especialmente por la prueba de convulsiones en el ratón. Sin embargo, a causa de la rareza de tales casos y la dificultad que se ha tenido para inmunizar los animales contra la insulina, se tiene a esta hormona como escasamente antigénica. No obstante, se ha referido el éxito en la inmunización de animales. Además, se ha demostrado recientemente que en casi todos los sujetos humanos (diabéticos o no diabéticos) que reciben insulina exógena aparecen rápidamente anticuerpos capaces de ligar la insulina "in vivo" e "in vitro".

Ahora bien, la diferencia entre resistencia y no resistencia en los enfermos tratados con insulina parece ser primariamente cuantitativa. La capacidad total de ligazón de la insulina en el suero de enfermos no resistentes y tratados, raras veces es superior a 10 U./L. de plasma, mientras que se han observado cifras de 500, e incluso más, en sueros de enfermos insulín-resistentes. La insulina ligada al anticuerpo no es disponible inmediatamente por las células y las exigencias de insulina en tales casos deben aumentar. No solamente hay un aumento en las necesidades de cantidades grandes de insulina en los momentos en que hay un aumento abrupto en la concentración de anticuerpos, sino que también el "turn over" normal de los anticuerpos puede ser el responsable de las exigencias continuamente altas de insulina. Debido a su degradación juntamente con el anticuerpo, una gran fracción de la insulina ligada puede no ser nunca disponible por los tejidos. Esto sólo explicaría la pérdida de varios cientos de insulina diarios en sujetos

con grandes capacidades de ligazón. No puede, sin embargo, excluirse la posibilidad de que otros antagonistas de la insulina contribuyan a la resistencia manifestada clínicamente; no obstante, el acuerdo cuantitativo entre la capacidad de ligadura de la insulina y las exigencias de esta hormona en enfermos insulín-resistentes sugiere que el anticuerpo puede efectivamente ser un factor importante. Además, ciertos fenómenos clínicos característicos que se asocian con la resistencia a la insulina son compatibles con un proceso de ligadura de la insulina "in vivo"; no es raro observar que un enfermo insulín-resistente que requiere dosis relativamente enormes de insulina (del orden de varios miles de unidades al día) para controlar la cetosis de un episodio agudo, al cabo de varios días experimente reacciones hipoglucémicas de repetición sin que se esté poniendo actualmente insulina; este cuadro puede explicarse por una liberación lenta de la insulina "atrapada" en los complejos circulantes insulina-anticuerpo. "In vitro" ha podido observarse la disociación de estos complejos, lo que explicaría cuantitativamente el patrón clínico observado.

La presencia de tales anticuerpos está en relación con la retención de insulina- I^{125} en la circulación de los enfermos tratados con insulina y la ligazón de la insulina por las fracciones proteicas del plasma separados por el etanol, que se ha demostrado son las responsables de la protección de la insulina contra la insulina del hígado "in vitro". Además, la protección del ratón contra los efectos hipoglucémicos de la insulina administrada juntamente con plasma de sujetos tratados con insulina está en relación con la marcada retención de insulina- I^{125} en la circulación de los donadores del plasma. También existen estos anticuerpos en alta concentración en los sueros de enfermos insulín-resistentes en los que previamente se había observado la presencia de anticuerpos neutralizantes de la insulina. Estas observaciones sugieren evidentemente que hay una identidad entre ligadura de la insulina y anticuerpos neutralizantes de esta hormona. Aunque se ha visto que tales anticuerpos emigran con la gamma globulina separada por fraccionamientos salinos de los antisueros y los anticuerpos ligados a la insulina van con las proteínas inter beta-gamma en el fraccionamiento con etanol, la discrepancia aparente puede explicarse por la verosimilitud de que las globulinas inter beta-gamma son salinadas juntamente con la gamma globulina. Por convección electroforética se han demostrado anticuerpos dermosensibilizantes con emigración junto con las globulinas beta y la presencia de anticuerpos bloqueantes en las fracciones lentas y rápidas de la gamma globulina. LOWELL ha referido que los anticuerpos neutralizantes y sensibilizantes de la insulina son diferentes. Como puede anticiparse que la "globulina ligada a la insulina" detectada por la electroforesis de zona poseería asimismo actividad "bloqueante", no es posible en el momento actual concluir definitivamente si los diferentes anticuerpos descritos difieren únicamente o son indudablemente idénticos, pero es indiscutible que son los responsables de las diversas manifestaciones del antagonismo insulínico.

BIBLIOGRAFIA

BERSON, S. A. y YALOW, R. S.—Am. J. Med., 25, 155, 1958.

LOS NUEVOS VIRUS ECHO Y SU PAPEL EN PATOLOGÍA HUMANA

Hasta 1948, se han descubierto aproximadamente unos 70 virus humanos. El dilema que se presenta es saber el papel que estos agentes desempeñan en la patología humana. En este respecto, el nuevo grupo ECHO de virus entéricos, que ascienden ahora a 20, muestra un comienzo alentador: ha sido posible valorar algunos de estos agentes en términos de su producción potencial de enfermedad y situarlos con respecto a otros virus patóge-

nos entéricos, principalmente los grupos Coxsackie y poliovirus. En efecto, los 20 ECHO, 24 Coxsackie y 3 poliovirus se han reunido recientemente para formar el grupo de virus entéricos. Las razones que han motivado esta agrupación son sus semejanzas: todos son habitantes habituales del tracto intestinal humano, tienen rasgos epidemiológicos en común y producen infecciones humanas que oscilan desde la enfermedad totalmente inaparente o ligeramente febril hasta la meningitis aséptica, y, en el caso de los poliovirus, por lo menos, a la mielitis con parálisis.

Los virus ECHO (Enteric Cytopathogenic Human Orphan) son los miembros más recientes del grupo de enterovirus. Su nombre es descriptivo de su historia y carácter: se aislan frecuentemente de las heces humanas, siendo su descubrimiento actual un producto cesorio de las pruebas de cultivos de tejidos para la presencia de poliovirus en las muestras de heces; originan alteraciones citopáticas específicas en ciertos cultivos celulares de primates, pero (con algunas excepciones) no producen enfermedades en los animales de laboratorio y son ampliamente "huérfanos" desde el punto de vista de su puesto como patógenos, ya que su relación con la enfermedad era al comienzo totalmente desconocida y sólo de una manera gradual se va haciendo aparente.

Aunque el modo exacto de difusión de los virus ECHO no se conoce todavía, la evidencia sugiere que el medio más importante es la asociación humana. El patrón de infección en familias es similar al de los virus Coxsackie y polio, y es probable que intervengan mecanismos similares en la infección con los otros miembros del grupo de enterovirus, siendo la orofaringe la puerta de entrada, el tracto intestinal el sitio primario de ataque y las heces el medio principal de eliminación.

La distribución estacional de los virus ECHO es otra característica que comparte con los otros dos tipos. Se han realizado diversos estudios, observándose una incidencia estacional con un índice del 90 por 100 de aislamientos de muestras fecales entre junio y octubre; también se ha visto que su eliminación es varias veces superior en los grupos socioeconómicos bajos que en los altos. Estudios realizados en Méjico, Filipinas y en Egipto indican que el 30-40 por 100 de los niños normales eliminan los tres tipos de virus al mismo tiempo.

Con distribución tan amplia de los virus ECHO, se plantea en seguida la cuestión de si estos agentes pueden no ser habitantes normales y permanentes del tracto intestinal, como ocurre con la *E. coli*; que esto no es así, lo indica la transitoriedad de la infección y del estado del portador, la gran proporción de niños entre los portadores, la poca frecuencia relativa de portadores entre los adultos y la incidencia estacional de los gérmenes. Deben, pues, establecerse los criterios correspondientes para determinar si los virus ECHO desempeñan un papel etiológico en ciertas enfermedades. Así, es necesario demostrar que un alto porcentaje de enfermos está infectado con un tipo particular de virus ECHO y que durante el curso del proceso se produzcan elevaciones de los anticuerpos. Al mismo tiempo debe demostrarse que es baja la incidencia de infección con dicho agente en las personas normales que viven en la misma comunidad. Las fuentes comunes de los virus procedentes de personas infectadas son las heces y, en menor grado, las secreciones nasofaríngeas, pero el aislamiento de los virus del líquido cefalorraquídeo ha demostrado ser relativamente frecuente en los enfermos con meningitis aséptica y esto apoya la probable asociación etiológica.

Con el empleo de estos criterios se ha visto que algunos virus ECHO son capaces de producir epidemias estivales de meningitis aséptica y enfermedades febriles inespecíficas asociadas y al tiempo causa importante de gran número de procesos llamados "gripe de verano". Un rasgo muy típico es la variabilidad y mutabilidad de los virus ECHO en las diferentes epidemias. Otro dato importante es la difusión de la enfermedad, que alcanza en ocasiones hasta el 26 por 100 de la población.

En cuanto a las propiedades de los virus ECHO, salvo el tipo 10, los restantes son relativamente pequeños o tienen el mismo tamaño que los poliovirus y los Coxsackie, esto es, aproximadamente unas 30 m μ . La cito-

patogenicidad de los cultivos de tejidos es "sine qua non" de los virus ECHO. La definición primitiva de virus "huérfanos" suponía el fracaso en la producción de enfermedad en los animales de laboratorio; aunque esto, en general, sigue siendo cierto, hay razas de los tipos 9 y 10 que producen una enfermedad similar a la coxsackie en el ratón lactante. Las células de riñón de mono han demostrado ser el sistema más sensible para el crecimiento de los virus ECHO, aunque algunos pocos tipos crecen en líneas celulares de origen humano. Una conducta biológica curiosa es que algunas células de cierta clase de monos son susceptibles a ciertos tipos de virus, pero no a otros, mientras que otros crecen en las células del riñón de otras clases de monos; esta característica se ha empleado como ayuda para la identificación más rápida de los agentes aislados de enfermos o portadores.

La diversidad antigénica es uno de los rasgos fundamentales del grupo ECHO y forma la base de su clasificación en 20 tipos serológicos. Se ha complicado la tipificación por el descubrimiento de que algunas razas recientemente aisladas de ciertos tipos tienen relaciones antigénicas más amplias que la raza prototipo y se neutralizan escasa o parcialmente por los antisueros contra la última. Las nuevas razas se denominan razas "prima", y para ciertos tipos se conocen varias de estas modalidades. Otra dificultad ha sido el descubrimiento de antigenicidad cruzada entre ciertos prototipos, como, por ejemplo, 1, 8 y 12. Se mencionan estos problemas serológicos con el fin de indicar la inmensa complejidad del trabajo de los virólogos para caracterizar los diferentes virus ECHO.

Actualmente parece que los 20 tipos conocidos representan sólo el comienzo, pues ya se han aislado varias razas que no encajan en ninguno de los tipos actualmente conocidos.

Desde el punto de vista clínico, las características de las infecciones por los virus ECHO son muy diversas. No hay rasgos clínicos que sirvan para indicar que en un caso dado la infección se debe a uno u otro tipo del grupo ECHO, pero ciertas características ayudan para sugerir dicha posibilidad. Una de ellas es la presencia de rash; hasta la fecha se ha señalado el rash en las infecciones por los tipos 4, 6, 9 y 16, y se ha visto enantema con los tipos 9 y 16; además se ha observado la presentación de exantema con ciertos tipos de infecciones con el Coxsackie A-9 y con la infección asociada con nuevas razas no pertenecientes a ninguno de los 20 tipos ECHO. La erupción es corrientemente eritematosa, maculopapular y ocasionalmente petequial, y un solo tipo de virus puede producir cualquiera de los diversos tipos de erupción; se afecta la cara, el tronco y las extremidades o las lesiones se limitan a la cara; ocasionalmente se difunden a las palmas y las plantas, pero esto es raro. El carácter y distribución de la erupción son similares a los de la rubeola, y efectivamente los casos esporádicos sin signos meníngeos o los que se presentan precozmente en una epidemia con frecuencia se confunden con rubeola. Este diagnóstico puede, generalmente, eliminarse por la ausencia de adenopatías en la cadena cervical posterior y la presentación en el verano.

En las infecciones con el tipo 9, que afectó a Europa en 1956 y llegó a Estados Unidos en 1957, el rash se presentó precozmente, en ocasiones antes que cualquier otro signo y duró cinco a seis días, siendo el rasgo prominente, aunque no se presentó siempre. A juicio de SABIN, la edad es un determinante importante en lo que se refiere al rash; así, en las infecciones de niños menores de tres años, virtualmente el 100 por 100 exhibió este signo, el 40 por 100 entre los cinco y quince años y por encima de los quince años un número considerablemente menor. Aproximadamente en la tercera parte de los casos se presenta el enantema, que consiste en un punteado blanco o grisáceo de la mucosa bucal opuesta a los molares y ocasionalmente se presentan úlceras pequeñas o vesículas en la lengua.

La diversa etiología de enfermedades similares y la dificultad del diagnóstico diferencial desde el punto de vista clínico ha podido ilustrarse por los brotes en familias que se presentan simultáneamente. Así, se han citado dos familias cuyas enfermedades fueron similares, ex-

hibiendo el rash los niños más pequeños; en una de ellas se aisló en varios miembros el Coxsackie A-9 y en la otra el agente responsable fué el ECHO tipo 9; un tercer agente, no perteneciente a los 20 tipos ECHO conocidos, mostró su actividad en la misma comunidad al mismo tiempo y produjo brotes familiares de enfermedad similar y el mismo tipo de rash que en las otras dos familias. El rash (también similar al de la rubeola) fué un rasgo distintivo de dos epidemias registradas de la llamada enfermedad exantemática de Boston, que ocurrió en esta ciudad y en Pittsburgh en 1954, y que fué causada por un virus relacionado antigénicamente con el ECHO 16. El momento de aparición de la erupción cutánea en el exantema de Boston es característico, pues lo hace después que la fiebre y los otros síntomas agudos han desaparecido. Por lo tanto, no es rara la confusión con el exantema súbito en niños pequeños. El llamado exantema de Boston difiere del exantema súbito en la edad y distribución, puesto que se afectan tanto los adultos como los niños, y en la gravedad de la enfermedad; en los niños el curso es muy leve, con temperaturas medias de 38,5-39° durante dos días antes de la erupción, mientras que son corrientes tres o más días de temperaturas entre 40-41° en el exantema súbito. Los adultos con el exantema de Boston tienen generalmente un curso más fuerte que los niños, con un comienzo brusco con escalofríos y fiebre, dolores musculares, quemazón en los ojos y ocasionalmente faringitis y dolores abdominales; como en los niños, los síntomas desaparecen a las 48-72 horas y después se presenta el rash; éste no es un rasgo constante como en los niños y es, en general, muy tenue y escaso, pero tiene el mismo carácter y distribución rubeoliformes y dura sólo 24-36 horas.

Al lado del rash, las enfermedades asociadas con las infecciones del virus ECHO no son significativamente diferentes de la meningitis aséptica o de las enfermedades febriles inespecíficas leves que se asocian con otros enterovirus; así, los síntomas más prominentes son fiebre moderada, intensas cefaleas y rigidez de cuello y/o de la espalda, especialmente en los que muestran afectación del sistema nervioso central; en ciertos brotes se producen intensos dolores musculares, y en uno producido por el ECHO 9 se presentaron recaídas.

En algunas epidemias se ha visto la presentación de un curso bifásico similar al de la poliomiелitis, pero no llega a ser del orden del 40 por 100 o más, como ocurre en esta última enfermedad. Las diferencias entre la pequeña enfermedad de la primera fase de la poliomiелitis abortiva y las enfermedades febriles asociadas con los virus ECHO son solamente de grado; efectivamente, aquélla es generalmente un fenómeno leve, la mayoría de las veces de sólo veinticuatro horas de duración, y cursa muy raramente con cefaleas y vómitos.

En el líquido cefalorraquídeo los hallazgos son superponibles a los de otras formas de meningitis aséptica: predominan los linfocitos, y los recuentos totales están entre 100-300, aunque en las infecciones por el virus 9 se han visto hasta 3.000 ó más células. Precozmente en algunos casos se ve un predominio de los neutrófilos, seguido ulteriormente por una desviación hacia los recuentos linfocíticos altos. Es raro el aislamiento de los virus ECHO en el líquido cefalorraquídeo; en una epidemia se aisló el tipo 9 en 29 de 59 muestras. Los recuentos leucocitarios en sangre están siempre dentro de los límites normales.

Todavía no es seguro hasta qué punto los virus ECHO son capaces de producir lesiones en el sistema nervioso central en el hombre. En una epidemia en Boston por el ECHO 6, más de la mitad de las 37 personas estudiadas exhibieron cierto grado de paresia muscular; utilizando la terminología de los enfermos de poliomiелitis, estos enfermos hubieran sido diagnosticados como "paralíticos". En la evaluación a los 50-70 días en la convalecencia, las anomalías habían disminuido considerablemente, y después de dos años no queda paresia residual en ninguno de los afectados.

En algunos sujetos se han visto signos encefalíticos al ser infectados con el ECHO 9, e incluso se ha descrito algún caso fatal en el que se aisló este virus del bulbo; es probable que los virus ECHO, al igual que los de la

polio y Cocksackie, tengan un espectro de conducta biológica, y ciertas razas o mutantes habrán de tener una mayor patogenidad y potencial neurotrófico que otras.

Por último, se ha podido demostrar la asociación de los virus ECHO con ciertos tipos de diarrea no diferencial; se consideran como de significación etiológica los tipos 2, 6', 7, 8, 10', 11, 12, 14, 18 y 19. El tipo 18 ha demostrado recientemente ser el responsable de una epidemia de diarrea no febril en una enfermería de prematuros; hasta la fecha este tipo se ha aislado solamente de los niños que tienen diarrea, pero no de los que se encuentran bien.

En cuanto al diagnóstico de laboratorio, depende de las posibilidades de contar con un laboratorio de virus equipado con cultivos de tejido de células de riñón de

mono y tipificar los sueros contra los tipos ECHO conocidos. El aislamiento de los virus de las heces y de los frotis rectales, faríngeos y del líquido cefalorraquídeo puede realizarse fácilmente en pocos días, pero la identificación de los aislados por medio de las pruebas de neutralización de cultivo de tejidos requiere habitualmente algunas semanas. Un aumento al cuádruple de los anticuerpos contra un tipo determinado entre muestras de suero agudo y convaleciente es una evidencia presuntiva de infección, incluso aunque no se haya aislado el virus.

BIBLIOGRAFIA

HORSTMANN, D. M.—A. M. A. Arch. Int. Med., 102, 155, 1958.

SESIONES DE LA CLINICA DEL PROF. C. JIMENEZ DIAZ

Cátedra de Patología Médica. Clínica del Hospital Provincial. Madrid. Prof. C. JIMENEZ DIAZ

SESIONES DE LOS JUEVES. — CLINICAS

Jueves 5 de diciembre de 1957.

Enfermo del doctor MARINA, de cuarenta y cinco años, que fué visto en el año 1942 en Sevilla por hematemesis, que luego repitieron con melena. Molestias en hipocondrio izquierdo y febrícula. Tenía gran esplenomegalia con hígado duro y ascitis. Se diagnosticó cirrosis hepática muy esplenomegálica. En el año 1943 el hígado era de tres traveses y el Quick era de 78 por 100. Le aconsejaron la esplenectomía a causa de las hematemesis, mejorando y desapareciéndole la ascitis y las hemorragias. En abril de 1944 se seguía palpando el hígado igual que las veces anteriores. En marzo de 1947, estando bien y trabajando intensamente, tuvo dolor agudo en epigastrio e hipocondrio derecho con fiebre e ictericia, mejorando posteriormente. En mayo de 1953, diez años después de la esplenectomía, se le presentó hematemesis, viéndosele varices esofágicas. Hanger, ++. Mac Lagan, 10 unidades, y Kunkel, 21 unidades. Buen estado general. En el año 1954, nueva hemorragia. En mayo de 1955, dolor epigástrico e hipocondrio agudo con fiebre e ictericia. En noviembre de 1956, Hanger, ++. Mac Lagan, 17 unidades, y Kunkel, 30 unidades con aumento de gamma globulina e hipercolemia. En la actualidad vuelve a vernos sin novedad, se encuentra bien y tiene subictericia. Se discute la acción de la esplenectomía y qué papel jugaba el bazo en la cirrosis. La esplenectomía ha sido beneficiosa, puesto que su cuadro anterior hace pensar en una evolución violenta y todo desapareció tras la operación. Ahora bien, la cirrosis no se ha curado, ya que ha seguido teniendo episodios hemorrágicos y las pruebas de función hepática se han ido haciendo cada vez más positivas, pero por su evolución larga de quince años hay que pensar que ha sido frenada por la esplenectomía. Esto hace pensar que, efectivamente, existen cirrosis esplenógenas, parecidas a los casos publicados por OLMER, de Marsella, en cuya serie hay algunos de curación. En el momento actual hubiéramos preconizado la anastomosis portocava, pero no hay duda de que en aquella época la esplenectomía le fué muy útil. En muchos casos de biopsias hepáticas en el curso de la esplenectomía por cirrosis esplenomegálica se demuestran alteraciones anatomopatológicas peculiares: hay bandas conjuntivas y dilataciones venosas muy superiores a las que se ven en la cirrosis de Laennec y también infiltrados linfoides en los espacios intersticiales, indicando un

predominio de la hipertensión portal sobre la insuficiencia hepática. Al quitar el bazo sigue la hipertensión portal, pero hay algo que determina la evolución con accidentes agudos dolorosos y febriles que pueden ser producidos por la pileflebitis crónica que ha seguido hasta conducir a la cirrosis. Esta enfermedad de la vena porta puede tener su origen en el bazo, aunque después puede evolucionar independientemente. En este momento no se aconseja la esplenectomía porque sola, sin shunt, puede empeorar la hipertensión portal. Esta cirrosis es distinta de la de Laennec, clínica y anatomopatológicamente, desarrollándose muy lentamente, y siendo una de las entidades incluidas en el síndrome de Banti. Diagnóstico: *Cirrosis esplenomegálica*.

El doctor ROMEO presenta un enfermo de veinte años años que desde los diez tiene coloración amarilla de piel y conjuntivas que se ha hecho más intensa últimamente. Orinas, oscuras. Nunca ha tenido dolores abdominales. Atrofia muscular en miembros superiores e inferiores. Hematíes, 5.400.000. V. de S., normal. Orina sin pigmentos. Resistencia globular, normal. No hay aumento de urobilinógeno en heces. Coemia, 2,8, de las que 2,4 es de reacción directa. Pruebas de función hepática, negativas. Colinesterasa alta de 589. La punción esternal es normal, sin hiperplasia roja. La coemia, por ser de reacción directa, no es de origen hemolítico, y las pruebas de función negativas van en contra de su origen hepatógeno. Tiene una colecistografía que es normal. Según esto, podría tratarse de una hipercolemia esencial: la llamada hipercolemia familiar constitucional no siempre es igual, perteneciendo muchos casos a la constitución hemolítica con coemia indirecta, esferocitosis e hiperplasia roja, que aquí se puede descartar. Hay otras hemolisis, talasemia, drepanocitosis, etc., con resistencia globular aumentada, pero siempre con hipercolemia indirecta. Otra causa corresponde a los casos descritos por DUBIN y JHONSON por el depósito de un pigmento anormal. En esta Clínica se señaló que en algunos casos se podía producir por mioglobina, asociándose la hipertrofia muscular con un síndrome de astenia, y siendo también frecuente la neurosis. Pero en otros, a los que MEULENGRACHT ha insistido, había una elevación dintel constitucional y en ellos la hipercolemia sería de reacción directa: hipercolemia constitucional de dintel. Se podría pensar en una obstrucción por atresia parcial de vías