

- JUKES.—J. Nutrition, 21, 13, 1941.
JUKES y OLESON.—J. Biol. Chem., 157, 419, 1945.
JULIAN, CLARK, PROHASKA, VERMEULEN y DRAGSTEDT.—Amer. J. Physiol., 138, 264, 1943.
JUNKERSDORF y KOHL.—Flügger's Arch., 211-612, 1926. (Cit. ENGEL.)
KAHANE y LEVY.—Helv. Chim. Acta, 29, 1322, 1946.
KAPLAN y CHAIKOFF.—J. Biol. Chem., 119, 433, 1937 y 120, 647, 1937.
LILLIE, ASHBURN, SEBRELL, DAFT y LOWRY.—Pub. Health Rept., 57, 502, 1942.
LONGENECKER, GAVIN y MCHENRY.—J. Biol. Chem., 139, 611, 1941.
MACHELLAS y MAGUIRE.—Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 46, 502, 1941.
MAN.—J. Biol. Chem., 117, 183, 1937.
MCHENRY.—J. Physiol., 89, 287, 1937.
MCHENRY y GAVIN.—J. Biol. Chem., 134, 683, 1940 y 140, LXXXVII, 1941.
MCFARLAN y MCHENRY.—J. Biol. Chem., 159, 605, 1945.
MCMAHAN y HODGE.—J. Biol. Chem., 127, 721, 1938.
MESSINGER y HAWKINS.—Amer. J. Med. Sci., 199, 216, 1940.
MOON.—Arch. Pathol., 18, 381, 1934.
MOSCHCOWITZ.—Arch. Int. Med., 78, 497, 1946.
MONTGOMERY, ENTENMAN y CHAIKOFF.—J. Biol. Chem., 128, 387, 1939.
OKEY.—J. Biol. Chem., 100, LXXV, 1933.
OKEY y YOKELA.—J. Nutrit., 11, 463, 1936.
PAPPENHEIMER y VICTOR.—J. Pathol., 22, 402, 1946.
PATTERSON, KEVIL y MCHENRY.—J. Biol. Chem., 153, 489, 1944.
PATTERSON y MCHENRY.—Physiol. Rev., 24, 128, 1944.
PATTERSON y MCHENRY.—J. Biol. Chem., 145, 207, 1942.
PATEK y POST.—J. Clin. Invest., 20, 481, 1941.
PERLMAN y CHAIKOFF.—J. Biol. Chem., 127, 211, 1938; 128, 735, 1939 y 130, 593, 1939.
POPPER, GYORGY y GOLDBLATT.—Arch. Pathol., 37, 161, 1944.
RATNOFF y PATEK.—Medicine, 21, 207, 1942.
RALLI, RUBIN y RINZLER.—J. Clin. Invest., 20, 93, 1941.
RALLI y RUBIN.—Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 43, 601, 1940.
RALLI y RUBIN.—Amer. J. Physiol., 138, 42, 1942.
RICH y HAMILTON.—Bull. J. Hopk. Hosp., 66, 185, 1940.
RUSSEL y CALAWAY.—Arch. Pathol., 35, 546, 1943.
SCHOENHEIMER y RITTEMBERG. (Cit. JIMÉNEZ DÍAZ: Enfermedades de la Nutrición, pág. 510.)
SEIFRIED.—Curso de Histopatología. Editorial Labor, 1936.
SIMMONDS y DUVIGNEAUD.—J. Biol. Chem., 142, 639, 1942.
SIMON y BROWN.—Lancet, 1, 492, 1946.
SINCLAIR.—J. Biol. Chem., 115, 211, 1936 y 121, 361, 1937.
SINCLAIR y DOLAN.—J. Biol. Chem., 142, 639, 1942.
SPERRY y STOJANOFF.—J. Biol. Chem., 126, 77, 1937.
SPELBERG y KEETON.—Amer. J. Med. Sci., 200, 688, 1940.
STERNHOLT.—Acta physiol. Scand., 10, 333, 1945 y 11, 294, 1946.
STETTEN.—J. Biol. Chem., 140, 143, 1941 y 142, 629, 1942.
STETTEN y SALCEDO.—J. Biol. Chem., 146, 16, 1944.
STEKOL.—J. Biol. Chem., 124, 129, 1938.
SULLIVAN, HESS y SEBRELL.—Pub. Health Rept., 45, 75, 1932.
TAURDG, CHAIKOFF y PERLMAN.—J. Biol. Chem., 145, 281, 1942.
THANNHAUSER, BENOTTI y REINSTEIN.—J. Biol. Chem., 129, 709, 1939.
TREADWELL.—J. Biol. Chem., 160, 601, 1945.
TREADWELL, GROOTHUIS y ECKSTEIN.—J. Biol. Chem., 142, 653, 1942.
TUCKER y ECKSTEIN.—J. Biol. Chem., 121, 479, 1937.
VIVANCO.—Rev. Clin. Esp., 11, 1, 1943.
VIVANCO y JIMÉNEZ DÍAZ.—Rev. Clin. Esp., 15, 101, 1944.
WEBSTER.—J. Clin. Invest., 20, 440, 1941 y 21, 383, 1942.
WELCH.—Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 35, 107, 1936 y 39, 7, 1938.
WHIPPLE y CHURCH.—J. Biol. Chem., 114, Cvil, 1936.
WILLIAMS, ERICKSON, AVRIN, BERNSTEIN y MACY.—J. Biol. Chem., 123, 111, 1938.
WINTER.—J. Biol. Chem., 128, 283, 1939.

ORIGINALES

LA HISTAMINASA DE LA SANGRE EN EL CHOQUE ANAFILACTICO

E. ARJONA, C. JIMÉNEZ DÍAZ, J. PERIANES,
L. LORENTE y M. AGUIRRE.

Instituto de Investigaciones Médicas. Madrid.

Realizando en el curso de investigaciones que tenemos en marcha el estudio del contenido en histamina de la sangre en animales normales y en diferentes condiciones experimentales, hemos tenido ocasión de observar un curioso fenómeno. En cobayas muertas en choque anafiláctico experimental, los sueros se encontraban frecuentemente desprovistos de histamina, lo cual sorprendía comparando este resultado negativo con el constante hallazgo de histamina de los mismos antes del choque: parecía, contra lo que era de esperar, que en el choque la histamina de la sangre hubiera desaparecido. Pronto hemos advertido que cuanto más tiempo pasaba desde el comienzo del choque hasta el momento de tomar la sangre el contenido en histamina era menor: en la figura 1 se ven comparativamente las acciones del suero antes y después del choque anafiláctico.

Analizado más de cerca el fenómeno, hemos podido observar cómo la adición a un suero normal conteniendo histamina, de suero del cho-

que, produce una evidente inhibición del efecto histamínico del primero (fig. 2). Este hecho, repitiéndose constantemente, nos demostró que en el suero del animal en choque existía una sus-

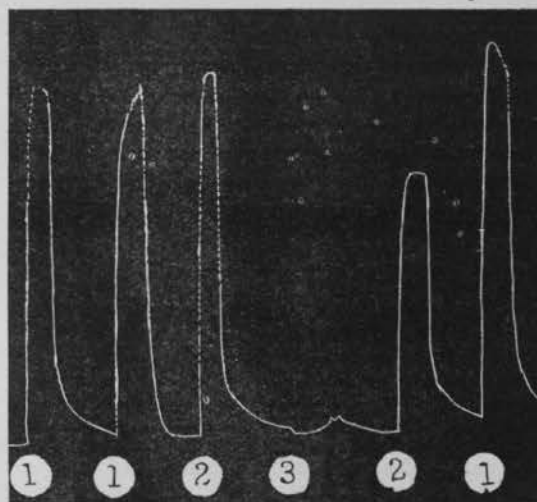


Fig. 1.—1, 0,3 c. c. suero de cobaya antes del choque; 2, 0,5 gammas de histamina; 3, 0,3 c. c. suero de cobaya en choque.

tancia que se opone a la histamina, la cual podía ser, o algo de acción antihistamínica, o bien, más probablemente, el fermento histaminolítico, la histaminasa, que existiera en el choque en

proporciones superiores a en el suero normal. El calentamiento previo de la sangre de choque acarrea la desaparición del efecto, y si se calienta la sangre precozmente tomada se ve que contiene histamina (fig. 3). Para completar la demostración exploramos el efecto del suero de choque sobre una solución de histamina, vién-

Según el contenido, se hacen en cada caso las diluciones necesarias para obtener una estimación segura y se expresa el resultado por unidades de histaminasa (U. Hasa) por 1 c. c. del suero.

Toda determinación lleva simultáneamente controles de solución de histamina sin adición de suero y con suero calentado.

Los cobayas empleados, de peso y edad uniformes, fueron previamente sensibilizados a albúmina de hue-

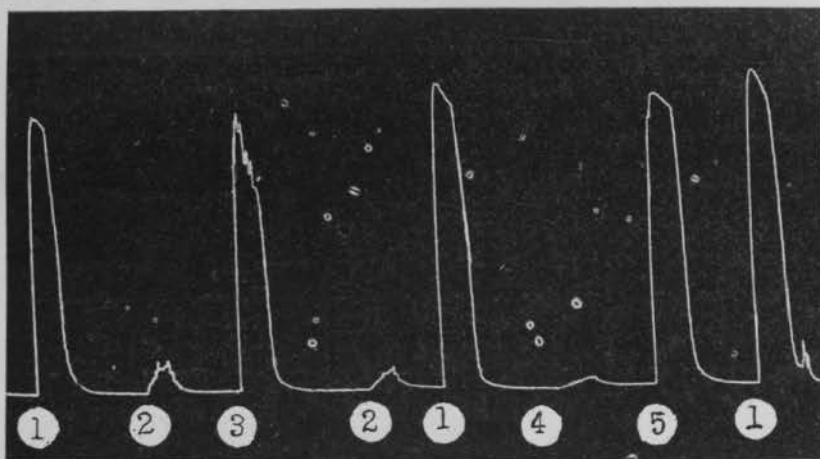


Fig. 2.—1, 0,5 gammas de histamina; 2, 0,2 c. c. suero de cobaya antes del choque incubado 30' a 37° con 0,02 c. c. suero de cobaya en choque; 3, 0,2 centímetros cúbicos suero de cobaya antes del choque; 4, 0,5 gammas de histamina incubadas 30' a 37° con 0,03 c. c. suero de cobaya en choque; 5, 0,5 gammas de histamina incubadas 30' a 37° con 0,05 c. c. suero de cobaya antes del choque.

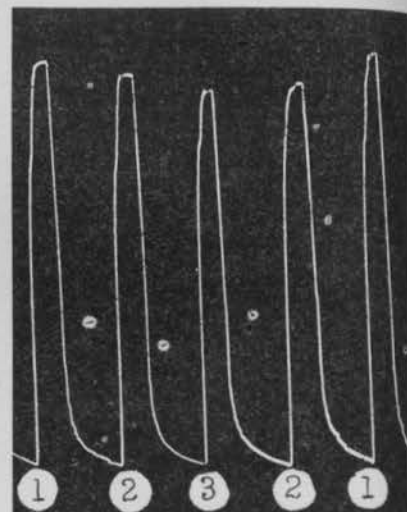


Fig. 3.—1, 0,2 gammas de histamina; 2, 0,1 c. c. sangre de cobaya en shock calentada 5' a 100°, inmediatamente de recogida; 3, 0,175 gammas de histamina.

dose cómo en efecto se anula la acción de ésta en parte o en total, cuyo influjo no se realiza si el suero añadido ha sido previamente calentado (figura 4).

Estas observaciones creemos que no pueden ser interpretadas sino aceptando que en el suero aparece en cuantía notable el fermento histaminasa, cuyo fenómeno nos ha parecido lleno de significación y hemos querido seguir investigando. En este trabajo comunicamos los resultados obtenidos dosificando la histamina en el suero normal, y de diferentes tipos de choque, en animales sensibilizados.

TÉCNICA.

Todas las determinaciones de histamina se han hecho por el método biológico, utilizando el ileon terminal del cobaya, según el proceder de GUGGENHEIM y LOEFFLER, en baño con líquido de Tyrode con atropina en la proporción de $0,25 \times 10^{-7}$. En todos los casos, naturalmente, se estudia primero la sensibilidad del preparado con soluciones de contenido gradualmente creciente de histamina hasta obtener respuestas constantes.

Para determinar la histaminasa del suero se añaden a la solución de histamina 1 c. c. del suero (a 5 c. c. de la solución de histamina de Tyrode), de modo que la cantidad de histamina esté entre 2 y 30 γ , y se incuba la mezcla a 37° durante treinta minutos. Después, para destruir el fermento, se calienta a 100° durante tres minutos y se prueba la solución. Nosotros llamamos unidad de histaminasa a la cantidad capaz de destruir una γ de histamina en esas condiciones; es, por consiguiente, una unidad 1/1.000 de la de BEST y MCHENRY.

vo. El desencadenamiento del choque en unos animales se hizo por inyección intravenosa y en otros colocándolos en una cámara de provocación de asma experimental, pulverizando en el aire de la misma el antígeno; así se obtiene un tipo de choque algo distinto del

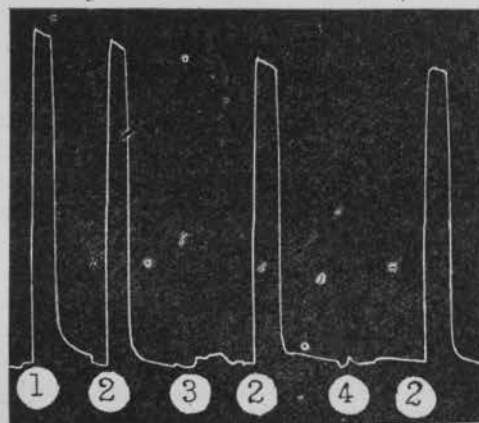


Fig. 4.—1, 0,1 gamma de histamina más suero de cobaya en choque calentado inmediatamente a 100° durante 3'; 2, 0,1 gamma de histamina; 3, 0,2 c. c. de solución de histamina conteniendo 5 gammas en 3 c. c. (2,5 c. c. de solución de histamina más 0,5 c. c. suero de cobaya en choque), incubado 30' a 37°; 4, 1 c. c. de la misma solución empleada en el número 3.

anterior, en el cual el cuadro ofrecido es de disnea asmática, que según la intensidad, o el animal sale adelante después de cierto tiempo o muere con un curso lento, diferente de la muerte brusca cuando el desencadenamiento es por inyección intravenosa.

RESULTADOS OBTENIDOS.

Exponemos a continuación en las siguientes tablas los valores alcanzados en U. Hasa por 1 c. c. en los sueros en diferentes circunstancias.

a) *Suero de cobayas normales.*

Los valores obtenidos figuran en la siguiente Tabla I:

TABLA I

HISTAMINASA EN EL SUERO DE COBAYAS NORMALES

Exp. número	U. Hasa	Histamina añadida (γ) por c. c. suero	Observaciones
56	0,00	5	
57	0,00	4	
76	0,14	5	
76	0,00	10	Se recuperan 10,38 γ .
76	0,00	20	
76	0,00	30	Se recuperan 30,99 γ .
78	1,20	20	
73	2,00	20	
77	5,60	20	Hembra preñada.

Como puede advertirse, en el suero del cobaya normal no existe histaminasa, o en muy pequeña proporción hasta 2 Us., salvo en el caso de la hembra en preñez, en la cual ya otros autores han señalado un aumento de la histaminasa.

b) *Choque anafiláctico de desencadenamiento intravenoso.*

En la Tabla II se reúnen los datos que hemos obtenido.

TABLA II

HISTAMINASA EN EL SUERO DE ANIMALES EN CHOQUE POR INYECCION INTRAVENOSA DEL ANTIGENO

Exp. número	U. Hasa	Histamina añadida (en γ) por c. c. suero
51	5	5
53	8,89	10
55	7,60	10
60	7,60	10
61	20,0	20
63	10,0	20
65	9,5	20
67	18,8	20
68	20,0	20
71	19,85	20
72	19,60	20
73	9,20	20

El aumento de histaminasa del suero en el choque anafiláctico aparece con una gran claridad y es tan intenso como para rebasar un contenido de hasta 20 U. Hasa; en mayor o menor grado, se trata de todos modos de un fenómeno absolutamente constante.

c) *Suero de animales en choque por aspiración del antígeno.*

Este grupo comprende animales sensibilizados en los que el desencadenamiento se hizo por el método antes descrito de pulverización del antígeno. En la Tabla III pueden leerse los valores hallados.

TABLA III

HISTAMINASA EN COBAYAS EN CHOQUE POR ASPIRACION

Exp.	U. Hasa	Histamina añadida (γ) por c. c.	Observaciones
83	0,00	20	Asma intenso mortal
83	0,00	20	Asma intenso.
84	3,50	20	Idem id.
86	3,00	5	Idem id.
88	3,26	5	Idem id. (preñada).

Sorprendentemente en este tipo de choque no aparece el mismo fenómeno, viéndose que o no hay histaminasa o solamente se ofrece en reducida proporción. Ulteriormente comentaremos la significación posible del hecho.

d) *Suero de cobayas después de la inyección de histamina.*

Con el objeto de ver hasta qué punto se podía tomar el aumento de histaminasa como una reacción frente a un primario aumento de histamina en la sangre en el choque, se probó la acción de histamina sobre la histaminasa del cobaya normal. Ver en la Tabla IV los resultados.

TABLA IV

HISTAMINASA EN EL SUERO DE COBAYAS CON INYECCION DE HISTAMINA

Exp. número	U. Hasa	Histamina añadida (γ) por c. c.	Observaciones
83	0,00	20	Inyec. intravenosa, 0,3 mg./kg.
84	0,50	20	Idem.
85	0,00	5	Idem.

Conforme puede apreciarse, la inyección intravenosa previa de histamina no determina un aumento en la sangre del contenido en histaminasa.

COMENTARIOS.

BUSSON y KIRSCHBAUM¹ y otros autores no lograron demostrar histaminasa en el suero de cobayas. En los trabajos primeros de BEST (1929²) y BEST y McHENRY³, se señaló que la histaminasa por ellos descubierta se encuentra principalmente en el riñón y en el intestino.

En el suero humano, MARCOU halló histami-

nasa durante el embarazo; no aparece, en cambio, en algunos animales (conejo y gato). A WERLE y EFFKEMANN⁴ se deben estudios sobre la histaminasa en el suero humano normal y en el embarazo. Nuestras determinaciones en el suero humano confirman la existencia normal, aunque no en todos los individuos, como se ve en la Tabla V.

TABLA V
HISTAMINASA EN SUERO HUMANO NORMAL

Exp. número	U. Hasa	Histamina añadida (γ) por c. c.	Sujeto
85	0,00	2	Ag.
85	0,00	2	Per.
86	0,02	2	Ar.
86	0,20	2	Seg.
88	1,46	2	Eng. (hembra).
88	1,46	2	Mar. (idem).

Las cifras halladas por WERLE y EFFKEMANN en normales son similares a las nuestras (0,3-1,7), viéndolas aumentar en el embarazo (5/46,8). También AHLMARK⁵ ha encontrado un aumento de histaminasa de la sangre en el embarazo.

Con referencia al choque anafiláctico, lo que ha sido probado con ciertas reservas es la acción protectora de la histaminasa en la anafilaxia del cobaya (KARADY y BROWNE⁷, HAWES⁸, etcétera); pero nosotros no tenemos noticia de que haya nadie investigado el contenido de histaminasa en el suero en el choque anafiláctico. Nuestros estudios demuestran que en la anafilaxia verdadera, en pleno choque obtenido por desencadenamiento intravenoso, se produce un inmediato aumento de histaminasa que alcanza proporciones muy considerables: la significación del hecho y su mecanismo es lo que queda abierto a discusión.

Podría pensarse que la liberación de histamina, que se considera actualmente como uno de los procesos esenciales del choque, originara como reacción la sobreformación o liberación del fermento antagonista. Pero esto no nos parece probable desde el momento que la inyección de histamina no tiene la misma consecuencia. De todos modos, queda en pie la evidente significación reaccional defensiva del fenómeno. Actualmente no podemos atribuir a la histamina sino una parte de los fenómenos del choque anafiláctico, en el cual es evidente que pasan otras muchas cosas que no se explican tan esquemáticamente por una sobreproducción de histamina. En todo caso, la liberación de histaminasa a la sangre tendría la significación de oponerse en parte a la acción de la histamina liberada. Ante la existencia de histamina en el suero normal de diferentes animales, es obligado pensar que esta histaminemia fisiológica tiene una función en el organismo que todavía no es conocida, y en ese caso también debe pensarse que la

histaminasa es uno de los factores de regulación del nivel de la histaminemia dentro de los límites convenientes a su función. El hecho de que los órganos más ricos en histaminasa sean el intestino (ya se sabe que en la luz intestinal se forma por decarboxilación histamina) y el riñón, tiene una evidente significación. El aumento de la histaminasa en el suero durante el choque podría deberse a una liberación de la misma desde los órganos donde se forme o esté normalmente acumulada. Acerca de estos puntos es necesario continuar las investigaciones.

Por lo pronto, tiene sin duda una trascendencia principal el hecho de que se libere en el organismo, y pase a la sangre, un fermento protector, frente a una emergencia aguda como es el choque anafiláctico.

Como hemos visto, en cambio en el choque obtenido por aspiración la histaminasa no aumenta, lo cual podría tener relación con el hallazgo comunicado por F. LEVERING NEELY⁶, según el cual la histaminasa inyectada no protege al animal cuando el choque es desencadenado por aspiración.

SUMARIO.

Los autores estudian el contenido en histaminasa en el suero de cobayas normales y sus modificaciones en el choque anafiláctico por inyección o aspiración y después de la inyección de histamina. Observan un aumento electivo y constante de la histaminasa en el suero en el choque anafiláctico, discutiendo su significación reaccional protectora.

BIBLIOGRAFIA

1. BUSSON, B. y KIRSCHBAUM, P.—Citado por AHLMARK, A., en *Acta Physiol., Scand.*, 9, XXVIII.
2. BEST, C. H.—*J. Physiol.*, 67, 256, 1929.
3. BEST, C. H. y MCHENRY, E. W.—*J. Physiol.*, 70, 349, 1930.
4. WERLE, E. y EFFKEMANN, G.—*Arch. Gynäkol.*, 170, 82, 1940.
5. AHLMARK, A.—*Acta Physiol., Scand.*, 9, XXVIII.
6. LEVERING NEELY, F.—*J. of Lab. and Clin. Med.*, 27, 319, 1941.
7. KARADY, S. y BROWNE, J. S. L.—*J. Immunol.*, 37, 463, 1939.
8. HAWES, R. C., ALLES, G. A. y MILLER, H.—*J. of Lab. and Clin. Med.*, 27, 337, 1941.

SUMMARY

The authors study the histaminase content of serum of normal guinea-pigs and the changes found during anaphylactic shock induced by injection or inhalation and also after injecting histamine. An elective and constant rise of histaminase during anaphylactic shock is observed in the serum. Its protective and reactional significance is considered.

ZUSAMMENFASSUNG

Die Verfasser untersuchten im Serum von normalen Meerschweinchen den Histaminasegehalt und seine Veränderungen während des anaphylaktischen Shockes, der durch Injektion

oder Aspiration hervorgerufen wurde. Man beobachtete einen besondere, konstante Histaminasezunahme im Serum während des anaphylaktischen Shocks und bespricht die Bedeutung dieser Schutzreaktion.

RÉSUMÉ

Les auteurs étudient le contenu en histaminase dans le sérum de cobayes normaux et sa modification dans le choc anaphylactique par injection ou aspiration et après l'injection d'histamine. Ils observent une augmentation élective et constante de l'histaminase dans le sérum dans le choc anaphylactique, et ils discutent leur signifié réactionnel de protection.

ESTUDIOS SOBRE EL BOCIO

III Comunicación

Factores etiológicos: Estudio comparativo entre varios pueblos afectados.

E. ORTIZ DE LANDÁZURI y J. M. PALENZUELA

Clinica Universitaria de Patología General, Facultad de Medicina de Granada y Consejo Superior de Investigaciones Científicas, Instituto Español de Fisiología y Bioquímica. Sección de Fisiopatología de la Alimentación. Profesor: E. ORTIZ DE LANDÁZURI.

En nuestra anterior comunicación hemos estudiado uno de los pueblos más alejados del foco de endemia, Churriana de la Vega, que pertenece a la Vega de Granada, y en donde también, aunque de modo más atenuado, existen enfermos bociosos¹⁻², no pudiendo entrever en el análisis de los factores etiológicos la íntima razón que desencadena su existencia: con buena alimentación, excelentes comunicaciones, aceptables condiciones higiénicas, altura media sobre el mar y agua alejada de manantiales, si bien retenida en muchas casas en aljibes, existe, sin embargo, un 3 por 100 de bociosos.

Para poder hacer un estudio comparativo de los factores etiológicos que pudiera darnos una orientación más precisa en tan intrincado problema, hemos elegido cinco pueblos, haciendo en cada uno de ellos un estudio similar al comunicado sobre Churriana de la Vega, para analizar después, en la variabilidad de la respuesta, la influencia de los distintos elementos que pueden intervenir en la etiología de la endemia bociosa de la provincia de Granada.

Hemos estudiado con este fin, además de Churriana, Guejar Sierra, Capileira, Trevélez y Pulianas; los cuatro primeros con afectación bociosa y el último indemne de bocio, aunque situado en la misma comarca de la Vega granadina.

Churriana de la Vega, a 6 kilómetros de Granada y 50 del Mulhacén (Sierra Nevada); Guejar Sierra, a 18 kilómetros de Granada y 14 del Mulhacén; Trevélez, a 100 kilómetros de Granada y 8 del Mulhacén; Capileira, a 80 kilómetros de Granada y 15 del Mulhacén.

Hemos reunido los resultados de nuestra encuesta en los siguientes cuadros: características generales de cada pueblo (cuadro I); características sociales (cuadro II); características hidrológicas (cuadro III); características de la endemia (cuadro IV); características constitucionales (cuadro V), y estado intelectual e impresión general de cada pueblo (cuadro VI).

* * *

Como consecuencia de este estudio comparativo podemos deducir: Los pueblos más afectados por la endemia tienen: una alimentación en general más insuficiente, fundamentalmente vegetal, no siendo condición indispensable tomen maíz; peores condiciones higiénicas, y mayor elevación sobre el nivel del mar.

La talla media de los habitantes varones adultos de los pueblos más afectados es más baja; en Trevélez, 1,600 m., mientras en Pulianas es 1,640 metros. La curva de crecimiento, estudiando la talla de los niños en distintas edades, demuestra un retraso en las zonas más afectadas. La menarquia y la aparición de la barba es también más tardía, mientras la menopausia no guarda regla en su presentación.

El reparto por sexo demuestra un predominio de varones; así en Trevélez hay 840 varones y 800 hembras. Domina el sexo femenino entre los bociosos; ahora bien, a medida que la endemia es más intensa se ve más afectado proporcionalmente el sexo masculino; mientras en Churriana de la Vega sólo hay un 3 por 100 de varones bociosos, en Trevélez y Capileira hay un 25 por 100.

El tamaño del bocio es más acusado en los pueblos más afectados; en Churriana no hay bocios grandes, mientras en Trevélez llegan al 17 por 100. Dominan los bocios difusos en toda la zona; ahora bien, hay un mayor porcentaje de formas nodulares en las zonas menos afectadas, mientras en Churriana hay un 27 por 100, en Trevélez y Capileira hay un 16 y 12 por 100, respectivamente.

Predominan las formas clínicas normo y disfuncionales, pero las formas extremas en sentido hipo o hiperfuncional tienen una curiosa forma de aparición: las hiperfuncionales en los pueblos poco afectados, y las hipofuncionales en los pueblos más afectados; mientras en Churriana hay un 15 por 100 de hipertiroideos entre los bociosos y prácticamente ningún hipotiroideo, en Trevélez hay un 3 por 100 de hiperfuncionales y un 15 por 100 de hipofuncionales. Observación que está de acuerdo con la de PIGHINI³, en Italia, según la cual, en las zonas con moderada afectación bociosa predominan los cuadros de hipertiroeosis, como si la descompensación bociosa pasase por una fase hiperfuncional antes de