

intervenir la infección vírica como factor activo y esencial. Pero nosotros por este camino no queremos aún seguir hoy, pues para despejar una incógnita (el papel patógeno de la infección focal) no nos parece hábil y apropiado introducir otras, como los virus, para intentar su resolución.

Después de cuanto llevamos dicho, tres conclusiones parecen deducirse de los hechos clínicos y biológicos analizados. Primera, que los microbios que albergan el foco séptico dentario, o sus toxinas, sean capaces de embolizar o impregnar, al pasar a la circulación general, cualquier vasa vascular de nuestro tegumento, provocando lesiones en íntima dependencia con el germen causal. Segunda, que estas lesiones estarán siempre gobernadas, además de por el germen causal, por la reactivación alérgica que éste habrá provocado como consecuencia de su permanencia en la vida recóndita focal y por tanto desfigurará de manera inespecífica el genio patógeno del microbio, que sólo puede manifestarse con pureza en el animal nuevo. Tercera, que el foco séptico, al cambiar, por el hecho de su sola presencia, la reactividad orgánica general frente a las más variadas noxas o alérgenos, autóctonos o externos, extiende sus posibilidades patogénicas hasta el infinito, no tan sólo incidiendo en el campo de la alergia bacteriana, sino con muchos más amplios horizontes que empezamos a vislumbrar después de la fundamental experiencia de Burky.

No existen, pues, dermatosis propias del foco séptico dental. Dicho foco séptico deberá valorarse, en cada caso, justificando su jerarquía en la escala de considerandos etiopatogénicos, no concediéndosele más valor o importancia que la que se deduce de la exploración detallada del enfermo.

Siguiendo esta conducta evitaremos errores y mutilaciones innecesarias, y al valorar otras concausas nos hallaremos más cerca del camino de la curación. Y una vez más los hechos nos conducen a considerar la Dermatología dentro de la Medicina Interna, la cual menosprecia demasiadas veces nuestra especialidad, de la que tantas enseñanzas puede deducir cuando se toma la molestia de consultarla, cosa que no ha ocurrido a menudo en el estudio y conceptualización del foco séptico, y si no repásese la bibliografía adscrita al trabajo de GUTZEIT y PARADE (1939, citado por WIENER), que entre cerca de 1.200 referatas de la literatura no cita ni una sola vez los trabajos de Jadassohn y su escuela... Y para muestra vale un simple botón.

SUMMARY

The author states the connection existing between the septic dental focus and dermatosis; the aetiological role of the former in the appearance of skin lesions is discussed.

ZUSAMMENFASSUNG

Der Verfasser bespricht die Beziehungen, die bei Dermatosen zwischen dem septischen Zahnherd und Symptomen bestehen; vor allem diskutiert er die aetiologische Rolle des Herdes für das Zustandekommen der Hautläsionen.

RÉSUMÉ

L'auteur expose les relations qui existent entre le foyer septique dentaire et les dermatoses, surtout au point de vue du rôle que le premier peut jouer dans l'apparition de lésions cutanées.

EL TRATAMIENTO DE LAS INSUFICIENCIAS TIROIDEAS CON LAS PROTEINAS HALOGENADAS

L. DE GENNES.

Profesor de Patología General de la Facultad de París. Miembro extranjero de la Academia de Medicina de Buenos Aires.

G. DELTOUR.

Jefe de Laboratorio de la Facultad de París.

I. BENZECRY.

"Assistant étranger" de la Facultad de París. Médico del Hospital Ramos Mejía, de Buenos Aires.

Desde hace algo más de cincuenta años, la síntesis de productos que se identifiquen cada vez más con las diversas secreciones del organismo ha sido una preocupación constante de la química biológica.

Exponemos aquí los resultados clínicos, muy alentadores, que hemos obtenido utilizando un nuevo medicamento, las proteínas halogenadas, que se han mostrado con todas las propiedades de los extractos tiroideos, poseyendo mayor actividad a igualdad de peso y no presentando los inconvenientes de la tiroxina.

La obtención de este nuevo compuesto, hoy ha sido posible gracias a sucesivas conquistas bioquímicas realizadas en las últimas décadas.

En 1895, BAUMANN¹ demostró que el yodo se encuentra combinado bajo la forma orgánica en el cuerpo tiroideo y que este elemento está ligado a la actividad fisiológica de la glándula.

Así nació el interés por obtener, por vía química, una proteína a la cual se hubiera fijado el yodo en porcentaje conocido, y que disfrutando de las propiedades de la hormona tiroidea permitiera un dosaje terapéutico a voluntad del médico.

Un gran paso en este sentido fué realizado por OSWALD², que aisló la l-di-yodotirosina en la caseína yodada. KENDALL³, en 1915, tomando

como punto de partida grandes cantidades de glándula de buey y de cerdo, obtiene un ácido aminado dotado de propiedades tiroideas y que él llamó tiroxina. HARRINGTON⁴, en 1926, determinó su fórmula: con BARGER⁵ realizó su síntesis y con RANDALL⁶ demostró en 1929 que la porción ácido-soluble de los hidrolizados de tiroglobulina está constituida por la di-yodotiroxina.

La tiroglobulina, que representa la casi totalidad del contenido de la vesícula coloidal del tiroides, ha podido ser extraída en gran estado de pureza por precipitación fraccionada⁷. Sus características son bien conocidas (electroforesis, ultracentrifugación, punto isoelectrónico, etcétera); sólo insistiremos en un detalle: su peso molecular es de 700.000⁸, lo que constituye una de las más poderosas razones para afirmar con certeza que no es la hormona circulante.

De acuerdo a los últimos trabajos de WOLFF y CHAIKOFF utilizando el yodo radioactivo⁹ —I. 131—, la hormona circulante estaría constituida por tiroxina pura unida laxamente a una fracción proteica de ligero peso molecular.

* * *

He aquí, a grandes líneas, las más importantes etapas de esos estudios en el orden analítico; esbozaremos ahora rápidamente el cuadro de los diversos jalones en el orden sintético.

El principio de la obtención de la proteína halogenada, y más especialmente de la yodada, consiste en introducir ese halógeno en las proteínas que contienen tirosina para obtener sucesivamente la di-yodotirosina y la tiroxina.

Los primeros ensayos fueron realizados por BLUM y VAUBEL¹⁰ y HOFMEISTER¹¹, que en 1898 llegaron a obtener una albúmina de huevo conteniendo el 9 por 100 de yodo.

LERMAN y SALTER¹² yodaron las proteínas del suero y obtuvieron un producto activo en el tratamiento del mixedema humano y sobre conejos tiroidectomizados; tras hidrolisis alcalina, ellos constataron que la fracción insoluble en los ácidos concentraba toda la actividad.

En 1936, ABELIN¹³ había elaborado también una proteína yodada con las propiedades de la tiroxina, pero el completo éxito en este sentido estaba reservado a LUDWIG y VON MUTZENBACHER¹⁴. En efecto, ellos fueron los primeros en aislar pequeñas cantidades de tiroxina—identificada por sus propiedades físicas—partiendo de una caseína yodada en condiciones precisas de pH y temperatura.

El estudio de esta caseína yodada ha sido repetido desde entonces por numerosos autores^{15, 16, 17, 18, 19}, y sobre el plano clínico por dos de nosotros^{20, 29, 30}.

* * *

El compuesto objeto de nuestro estudio deriva de caseínas que han sido yodadas por un mé-

todo vecino a aquel utilizado por REINECKE, WILLIAMSON y TURNER²¹, pero con la diferencia que la caseína es sometida en un primer tiempo a la acción del bromo.

Este elemento se fija sobre los mismos ácidos aminados que el yodo dando productos tales como la dibromotirosina, de la cual se conoce, desde hace muy poco, el inmenso valor terapéutico.

De este modo se obtiene una proteína que posee propiedades tiroideas debidas a la tiroxina que contiene (1,2 por 100); el yodo total no tiroxínico, que totaliza un 8 por 100, se encuentra presente bajo la forma de ácidos aminados yodados: mono-iodo y di-yodo-tirosina, yodo-histidina, etc., y por otra parte una cierta cantidad de bromo fijado orgánicamente destinado a moderar los efectos excitantes de la tiroxina sobre el simpático.

Desde el punto de vista fisiológico, esta proteína halogenada posee todas las propiedades de la hormona tiroidea, es decir:

- a) Aumenta el metabolismo celular, activa las combustiones, etc.
- b) Acción sobre la metamorfosis del renacuajo.
- c) Mantenimiento en vida, sin mixedema, del animal tiroidectomizado.

Experimentalmente, la acción tiroidea la hemos puesto en evidencia al demostrar que las proteínas halogenadas impiden en la rata la aparición del bocio cuando estos animales son sometidos al propil-tiouracilo^{25, 26, 27}.

La acción antibociosa de la tiroxina ha sido demostrada por DEMPSEY y ASTWOOD²² y utilizada con fines prácticos por REINEKE, MIXNER y TURNER²³ a fin de establecer un test biológico preciso sobre el cual pudiera basarse un método de dosaje de ésta. Mediante este test se dosifica la tiroxina sobre el principio que la reducción de la hiperplasia producida por esa sustancia es proporcional al aumento del consumo del oxígeno, es decir, al aumento del metabolismo basal del animal.

Nosotros hemos utilizado ese test para justificar la acción "tiroidea" de las proteínas yodadas que hemos utilizado, y así se ha podido demostrar que la acción biológica de las mismas estaba condicionada por los siguientes factores²⁴:

- a) pH óptimo de ioduración.
- b) Cantidad de halógeno.
- c) Tiempo de incubación.

En síntesis: la actividad de esas proteínas halogenadas no depende tanto de su tenor en tiroxina como de su asimilación²⁷. La sustancia que aquí estudiamos corresponde, pues, a aquella que hemos encontrado de máxima asimilación y, en consecuencia, de actividad. La acción antibociosa de la proteína yodada la hemos confirmado por medio del test de la metamorfosis del renacuajo del "Bufo Bufo", que ha dado resultados enteramente comparables.

En todas estas experiencias la proteína yodo-

bromada ha mostrado poseer una actividad sensiblemente análoga a sus homólogas yodadas.

En otra serie de experiencias nosotros hemos buscado precisar el papel jugado por el bromo. Para ello, los animales han sido conservados a la temperatura de 22 grados, a régimen alimenticio fijo y puestos en ayunas la víspera de la investigación de la taquicardia, que se hace en las condiciones siguientes: se registra gráficamente, durante 3 a 10 períodos de diez segundos de duración, las corrientes de acción, amplificadas, producidas por la contracción cardíaca.

Las ratas utilizadas las dividimos en varios lotes y las sometimos durante quince días al propil-tiouracilo con el fin de reducir su ritmo



Fig. 1.—Enferma tratada con las proteínas halogenadas. A la izquierda: Antes. A la derecha: Después.

cardíaco un 20 por 100. A continuación, a cada grupo hemos dado sustancias correctoras como la tiroxina, la tiroglobulina, diferentes proteínas yodadas y yodobromadas. Sólo el lote que recibió las proteínas yodobromadas corrigió el ritmo satisfactoriamente, lo que se debe, sin duda alguna, a la acción sedativa del bromo incorporado a la molécula, que neutraliza en parte la acción taquicardizante de la tiroxina por acción de ésta sobre el simpático ²⁸.

* * *

En el orden clínico, nosotros hemos tratado 67 pacientes con las proteínas halogenadas, ya sea por mixedema, obesidad tiroidea, bocio simple, retardo del crecimiento, síndrome adiposo-genital, trofoedema y nefrosis lipoidica.

Desde hace algunos meses utilizamos también las proteínas halogenadas, contemporáneamen-

te al propil-tiouracilo, en ciertos hipertiroides de tendencia exoftalmante al ser tratados con los antitiroideos de síntesis. En efecto, tenemos la impresión que al frenar el tiroides con el propil-tiouracilo y disminuir en consecuencia en forma brusca el valor tiroxínico de la sangre, algunos hipertiroides hacen secundariamente una descarga de tiro-estimulina, que parece ser una hormona exoftalmante de acuerdo a los recientes estudios, a más de presentar el inconveniente de aumentar el volumen del bocio.

Nosotros hemos comenzado a utilizar las proteínas yodadas en aquellos pacientes que exigían un tratamiento prolongado con los extractos tiroideos y que, o se habían acostumbrado a esta medicación, o bien presentaban desde un principio fenómenos de intolerancia, o bien porque, poseedores de una cardiopatía, se imponía una terapéutica prudente; tal el caso de un mixedematoso con infarto del miocardio.

En términos generales, el tratamiento ha sido dirigido administrando las dosis habituales del extracto tiroideo, es decir, dosis progresivas comenzando por 5 centigramos por día y ascendiendo escalonadamente para llegar, en ciertos casos graves, a 50 centigramos por día.

Al cabo de la primera semana se observa en las insuficiencias tiroideas un aumento del metabolismo, de la diuresis y el pulso, y una disminución del peso de la cifra de colesterol del suero y el retroceso de los signos clínicos. Entre éstos, la apatía y la astenia son de los primeros en desaparecer, el intelecto se hace más vivaz y el enfermo se interesa más por lo que le rodea.

Nuestra impresión es que la mejoría clínica precede a la denunciada por el laboratorio.

La posología varía considerablemente de un enfermo a otro; en algunos casos han sido necesarios 50 centigramos de proteínas yodadas, mientras que otros eran equilibrados con sólo un centígramo. Recordamos, en este orden de ideas, las cantidades considerables que tuvimos que administrar a una niñita que se encontraba en pleno crecimiento, estado en el cual el consumo de tiroxina está aumentado. Este fenómeno de aumento del consumo de tiroxina lo hemos constatado en las infecciones; así, en un enfermo mixedematoso con una afección gripal intensa, ha sido preciso administrar por día una dosis doble a las requeridas por el tratamiento de sostén.

En otro enfermo, el primer signo de su mixedema fué una impotencia genital; su cifra de 17-cetoesteroídes era normal, pero su metabolismo basal era de — 32, con fatiga, dolores musculares, sensación de frío y voz ronca. Tras un tratamiento de 40 centigramos diarios con las proteínas halogenadas, el enfermo recuperó su potencia en siete días; a los doce días, su metabolismo basal había subido a — 6, por lo que se disminuyó escalonadamente su dosis cotidiana a 20,10 y 5 centigramos. Dos meses después, el enfermo estaba curado.

La observación comparada de nuestros casos con proteínas yodobromadas y los tratados con proteínas yodadas nos conducen a conclusiones similares a las de DAMRAU y FERGUSSON³¹, que habían comparado el efecto terapéutico sobre las obesidades, de la tiroglobulina y la tiroglobulina bromada. Esos autores habían observado que las dos sustancias tenían la misma actividad fisiológica y terapéutica por lo que concierne al adelgazamiento, pero que las tiroglobulinas bromadas producen una taquicardia menor.

Nosotros hemos constatado el mismo hecho, es decir, que la potencia terapéutica del yodo no es menoscabada por el bromo.

Por otra parte, juzgamos que las proteínas halogenadas artificialmente presentan un interés superior al de la tiroglobulina por su acción lenta, progresiva y la ausencia total de toxicidad. Siendo dado que se trata de una sustancia obtenida químicamente y que posee una composición constante, se tiene la certeza de contar con un medicamento cuyos efectos se pueden medir y comparar.

CONCLUSIONES.

Los autores estudian las proteínas halogenadas, un nuevo medicamento de las insuficiencias tiroideas que han ensayado al presente en Francia sobre algo más de sesenta casos con excelentes resultados. Su composición, químicamente conocida, permite al médico dosificar la acción fisiológica y comparar los efectos clínicos. Sus indicaciones son todas las del extracto tiroideo, con la ventaja de no presentar el fenómeno de acostumbramiento, ni accidentes de intolerancia; es una sustancia en la que se ha fijado el bromo orgánicamente, oponiéndose de esta forma a la acción neurotonica y taquicardizante de la tiroxina.

BIBLIOGRAFIA

1. BAUMANN, E.—Ztschr. f. physiol. Chem., 21, 319, 1895.
2. OSWALD, A.—Ztschr. f. physiol. Chem., 27, 14, 1899.
3. KENDALL, E. C.—J. Biol. Chem., 39, 125, 1919.
4. HARRINGTON, C. R.—Biochem. J., 20, 293, 1926.
5. HARRINGTON, C. R. y BARGER, G.—Biochem. J., 21, 169, 1927.
6. RANDALL, S. S. y HARRINGTON, C. R.—Biochem. J., 23, 373, 1929.
7. ROCHE, J., DERRIEN, Y. y MICHEL, R.—C. R. Soc. Biol., 141, 299, 1947.
8. HEIDELBERGER, M. y PEDERSEN, D. K.—J. Gen. Physiol., 19, 35, 1935.
9. WOLFF, J. y CHAIKOFF, I. L.—J. Biol. Chem., 172, 1948.
10. BLUM, F. y VAUBEL, W.—J. f. Prakt. Chem., 56, 393, 1897.
11. HOFMEISTER, F.—Ztschr. f. physiol. Chem., 24, 159, 1898.
12. LERMAN, J. y SALTER, W.—Endocrinology, 25, 712, 1939.
13. ABELIN, I.—Arch. f. exp. Path. u. Pharmak., 181, 250, 1936.
14. LUDWIG, W. y VON MUTZENBACHER, P.—Ztschr. f. physiol. Chem., 258, 195, 1939.
15. REINECKE, E.—Vitamins and Hormones, 4, 207, 1946.
16. PITI RIVERO, R. y RANDALL, S.—J. Endocrinol., 4, 351, 1945.
17. REINECKE, E. P., WILLIAMSON, M. B. y TURNER, C. W.—J. Biol. Chem., 147, 115, 1943.
18. ROCHE, J., MICHEL, R. y LAFON, M.—Bioch. Biophys. Acta, 1, 453, 1947.
19. DE GENNES, L. y DELTOUR, G.—Presse Medic., 32, 373, 1948.
20. DE GENNES, L. y DELTOUR, G.—Annales Endocrinol., 9, 223, 1948.
21. REINECKE, P., WILLIAMSON, B. y TURNER, C. W.—J. Biol. Chem., 143, 115, 1942.

22. DEMPSEY, E. W. y ASTWOOD, E. B.—Endocrinology, 32, 509, 1943.
23. REINECKE, E. P., MIXNER, J. P. y TURNER, C. W.—Endocrinology, 36, 64, 1945 y 36, 64, 1944.
24. ROCHE, J. y MICHEL, R.—Exp. Ann. Bioch. Médic., 9, 127, 1948.
25. DELTOUR, G., MAYER, S., MICHEL, R. y ROCHE, J.—C. R. Soc. Biol., 143, 192, 1949.
26. ROCHE, J., DELTOUR, G., MICHEL, R. y MAYER, S.—Bioch. et Biophys. Acta, 3, 678, 1949.
27. ROCHE, J., DELTOUR, G. y MICHEL, R.—Annals Endocrinol., 1949, sous press.
28. DE GENNES, L.—Maladies des Glandes Endocrines. Flammarion, Ed., 1949.
29. DE GENNES y DELTOUR, G.—Soc. Med. Hop. Paris, 23, 685, 1947.
30. DAMRAU, F. y FERGUSSON, E. A.—Med. Record., 161, 352, 1948.

SUMMARY

Halogen proteins, a new drug which has proved effective in combating hypothyroidism in over 60 cases subjected to test in France recently, are studied by the authors. Its chemical composition is known, thus enabling the doctor to determine its physiological action and to compare its clinical effects. Such drug may be used wherever the thyroid extract is used. Its advantage over the latter lies in the fact that it does not either make the patient insensible to it when used continuously or give rise to intolerance accidents. Obtaining such drug involved the fixation of bromine, in order to render its action opposite to the neurotonic and heart-accelerating effects of thyroxine.

ZUSAMMENFASSUNG

Die Verfasser untersuchten die halogenen Proteine, die ein neues Mittel zur Behandlung der Schilddrüseninsuffizienz darstellen und das bis jetzt in Frankreich in über 60 Fällen mit ausgezeichnetem Erfolg angewandt worden ist. Die chemisch bekannte Formel erlaubt eine genaue Dosierung der physiologischen Tätigkeit mit Vergleich der klinischen Effekte. Das Medikament ist überall da indiziert, wo Schilddrüsenextrakte nötig sind mit dem Vorteil, dass es keine Gewohnung gibt und keine Intoleranz. Es handelt sich um eine Substanz, in der das Brom organisch gebunden ist, wodurch es im Gegensatz steht zur neurotonischen Wirkung des Thyroxins mit seiner gleichzeitigen beschleunigenden Wirkung auf die Herztaetigkeit.

RÉSUMÉ

Les auteurs étudient les protéines halogènes, nouveau médicament des insuffisances thyroïdiennes que l'on a essayé dernièrement en France, avec d'excellents résultats, dans plus de 60 cas.

Sa composition chimiquement connue, permet le médecin de doser l'action physiologique et de comparer les effets cliniques. Ses indications sont toutes celles de l'extrait thyroïde avec l'avantage de ne présenter ni le phénomène d'accoutumance ni des accidents d'intolérance. C'est une substance chez qui le bromo s'est fixé organiquement s'opposant ainsi à l'action neurotonique et tachycardizante de la thyroxine.