

PATOLOGIA DE FER- MENTOS Y HERENCIA DE LAS ENFERMEDADES

Por CARLOS JIMENEZ DIAZ

Desde hace tiempo, D. Carlos Jiménez Díaz, uno de los universitarios españoles que con más justa ejecutoria honra con su talento y con su prestigio las tareas docentes, viene dedicándose al estudio de la herencia biológica y de la patología de los fermentos en su relación con la vida humana y el origen de la enfermedad. Sobre este tema, el Dr. Jiménez Díaz pronunció una admirable conferencia en el Ateneo madrileño. Hoy, el ilustre maestro ha accedido a dar forma escrita a aquella magistral lección, cediendo las primicias de sus estudios y observaciones a los lectores de la REVISTA NACIONAL DE EDUCACION.

EN los últimos años, los esfuerzos de los médicos, y en general de los investigadores, han ido arrojando tales resultados prácticos, que venimos asistiendo a un importante fenómeno sobre la vida humana y las enfermedades. Las estadísticas de todos los países, y también las de la Dirección General de Sanidad, en España, arrojan una elevación de edad media de muerte; es cada vez menor el número de individuos que fallecen en la infancia o en la juventud, y mayor,

por consiguiente, el de los que llegan a la edad adulta, y aunque los límites superiores de edad no se han mejorado, incluso, quizá, se ven menos longevos extremos, es evidente que, por término medio, el hombre va viviendo más años. Parece que tanto esfuerzo, reunido para el mejor conocimiento de las enfermedades, y la ideación de métodos terapéuticos, se resuelve, al fin, en la disminución de lo que podemos llamar la «muerte condicional», debida a circunstancias externas, afectando poco a eso que de siempre se ha llamado la «muerte natural», que halla su base en el desgaste progresivo de los órganos y las funciones, como consecuencia de la vida misma.

No es de sorprender el resultado, si se tiene en cuenta hasta qué punto han sido averiguados los motivos principales de la mortalidad infantil; la profilaxis de las enfermedades infecciosas, que antes eran inevitables y segaban la vida en epidemias de tantos niños; el tratamiento eficaz de muchas de estas infecciones, y los trastornos nutritivos y del aparato digestivo en la infancia; todo lo cual se ha cristalizado en una serie de medidas que constituyen las armas de la «lucha contra la mortalidad infantil». En España, el éxito de esta campaña ha sido rotundo y manifiesto. Pero, además, ciertas enfermedades causantes de una proporción alta de las «muertes condicionales», como la sífilis, la tuberculosis y el cáncer, han sido asimismo objeto de una atención especial y reiterada. No solamente se han vulgarizado sus síntomas y consecuencias, llegando a lo íntimo de la masa popular, con lo cual los enfermos han aprendido cuándo debían buscar la ayuda médica, sino que se han puesto al servicio de estos enfermos. en cualquier clase social, los medios adecuados de tratamiento. Y así se han creado, y crean constantemente, sanatorios

y dispensarios, centros terapéuticos para los tuberculosos en manos de médicos de sólida formación especial; dispensarios, también, con especialistas bien enterados para el tratamiento de la sífilis, cuyos resultados han sido que se salve una inmensa cantidad de personas jóvenes, que hace unos años habrían muerto de su tuberculosis, y que apenas veamos ya las consecuencias de la sífilis desconocida, las sífilis viscerales y del sistema nervioso.

A todas esas razones aún hay que sumar, en los últimos años, progresos que han tenido una repercusión fundamental sobre la vida humana: los métodos para el diagnóstico precoz, la moderna terapéutica antiinfecciosa y los avances de la cirugía. La aplicación de métodos auxiliares, como los Rayos X, los exámenes de laboratorio, la electrocardiografía, etc., nos permiten hoy hacer unos diagnósticos que hace cincuenta años no habrían podido ni soñarse; esto va haciendo que parejamente conozcamos también mejor los síntomas subjetivos de las enfermedades en su comienzo, y, por consiguiente, creando una clínica más precoz, aun fuera del empleo de tales medios. Nos acercamos al desiderátum, expresado por Mackenzie en su *Future of the Medicine*, de saber evaluar los pequeños síntomas, de escasa repercusión, que nos permiten hablar de diagnóstico en los períodos preclínicos, y estudiamos la «historia natural» de ciertas enfermedades, averiguando, v. gr., cómo una ictericia pasajera antigua puede acarrear, al curso de los años, hasta una cirrosis incurable. Los medicamentos de lucha contra las enfermedades infecciosas, que han tenido tres momentos de rápido progreso: la época post-Koch y Pasteur, de sueros y vacunas; la época de Ehrlich, fundador de la quimioterapia científica, y la actual, inaugurada, de una parte, por Do-

magk con el descubrimiento de las sulfamidas, y por Fleming y Florey, con la penicilina, suponen la curación de inúmeros enfermos, que hubieran indefectiblemente muerto todavía hace diez años. La cirugía ha dado un paso de gigante, asimismo, en los últimos años: procesos que no eran asequibles a la mano experta que trata de extirpar el mal, lo son actualmente merced a la introducción de métodos nuevos de anestesia y de hemostasia y a la vigilancia activa sobre la marcha de las funciones vitales en el acto quirúrgico, con medios de intervenir sobre sus alteraciones; y así, que ha hecho posible extirpar procesos de la intimidad del cerebro, del interior del tórax, del páncreas, del hígado, del esófago; órganos que no hace mucho, aun cuando eran afectos del cáncer, por precoz que el diagnóstico fuera, no se podía hacer otra cosa que remedios paliativos.

Con todo la anterior, la vida humana está enormemente más defendida que antes hasta los cuarenta años; pero a partir de aquí, y sobre todo desde los cincuenta en adelante, una serie de enfermedades, para las que aún no contamos con remedios de valor evidente, siguen produciendo la muerte con la misma frecuencia que antes.

¿Qué enfermedades son éstas que determinan con más frecuencia un padecimiento crónico, pasada cierta edad, y va fijando el camino de la muerte? Podemos recurrir a las estadísticas o a la experiencia personal todo médico. Una buena parte de éstas son las secuelas ulteriores de procesos ocurridos en edades más tempranas; muchas de las enfermedades circulatorias, que pueden haber permanecido larvadas hasta que llegan en edades ulteriores al límite de la insuficiencia dinámica, son la consecuencia de infecciones, y muy principalmente del reumatismo; otro gran capítulo es el de las enfer-

medades crónicas del aparato respiratorio, toleradas durante muchos años, hasta que se llega a una situación de disnea continua; accidentes intermitentes de agudización grave, asistolia, etc., las cuales, en su mayor parte, son también consecuencia de procesos agudos antiguos que fueron dejando lesiones indelebles para el futuro. En este capítulo de las enfermedades de después de los cincuenta años, que son consecuencia de procesos agudos anteriores, cabe un mejoramiento de la situación en el futuro, cuando se posean medios de luchar contra el reumatismo o contra los procesos catarrales de virus, más eficaces que los actuales.

Haciendo abstracción de esos dos capítulos, es evidente que la involución del aparato circulatorio, comprendida en un sentido amplio, es uno de los principales factores de tal mortalidad. Los accidentes vasculares del corazón (la enfermedad coronaria con la involución miocárdica, el angor o el infarto) y los cerebrales (la hemorragia, trombomalacia, etc.) constituyen uno de los capítulos fundamentales; dos procesos que solemos considerar aparte, la hipertensión y la arterioesclerosis, son la base de esos accidentes vasculares. Sobre su génesis sabemos si intervienen factores constitucionales fundamentales, y con frecuencia asociados a la herencia de los caracteres somáticos, de hábito y constitución e incluso de modo de ser y reacciones psíquicas. La obesidad y la diabetes, entre otros procesos de la nutrición, intervienen notablemente en el desarrollo de otras enfermedades y su trascendencia para la vida. La obesidad se asocia frecuentemente a la hipertensión y a la involución vascular precoz, como es sabido, y además modifica el curso de una afección cardíaca, una neumonía, etc., actuando como un agente patológico, que individualiza el pronóstico de otras posibles afec-

ciones intercurrentes. La diabetes hoy es menos veces ya causa directa de la muerte que antes de la era insulínica; pero el tratamiento con insulina ha permitido ver cómo la patografía de los diabéticos va cambiando, y ya son fundamentalmente ciertas complicaciones las que regulan el pronóstico de estos enfermos; la esclerosis vascular y sus consecuencias y la afección renal (glomeruloesclerosis intercapilar, necrosis papilar) son las más importantes, que demuestran, además, la repercusión potente de una enfermedad primariamente de la nutrición sobre la resistencia de órganos vitales. Enfermedades de la sangre y órganos hemopoyéticos han sido y son otros de los capítulos más importantes; el tratamiento con hígado de la anemia perniciosa ha borrado esta causa de muerte, más importante de lo que hace unos años, cuando sólo se diagnosticaba una pequeña parte de los casos de anemia perniciosa y no se sospechaba su gran frecuencia, que actualmente reconocemos, se creía. Pero los procesos hematológicos, que aún persisten, y no solamente en edades más avanzadas, tocan, por un lado, a la patología de la nutrición, y por otro, a los tumores, que es otra de las grandes causas de muerte, aminorada por los progresos de la cirugía, pero aún patente, mientras no sea posible un tratamiento sistemático de todo el organismo del sujeto canceroso. Sin duda, en todas estas enfermedades que he mencionado representa la herencia, la constitución genética, un papel decisivo.

Ya sabemos que la «muerte natural», resultado del agotamiento o desgaste de los órganos principales, es un carácter propio del individuo, al cual se llega solamente por algunos que han ido burlando las causas incidentales o condicionales de muerte. Este carácter, como la curva propia de crecimiento, etc., está determinado en el genotipo: cada persona nace

con una curva de crecimiento predeterminada y una edad de «muerte natural»; el crecimiento podrá no alcanzarse en la medida prevista por alteraciones exo (dieta, vitaminas, minerales, etc), o endógenas (afecciones endocrinas, etc.), como el final natural de la vida puede no alcanzarse por un corte previo que realiza una enfermedad; pero lo más interesante, sobre lo que tendremos que insistir después, es que la enfermedad que cortará el curso prefijado de la vida puede también estar en germen en el individuo al nacer.

Que hay una curva de desarrollo que se hereda, y que se hereda también el grado de longevidad, se ha podido demostrar, no solamente en los animales (estudios de Robertson en las ratas, y de Morgan, Hyde, etc., en la drosophila), sino también en los humanos, tanto valiéndose de grandes estadísticas, como, sobre todo, por el estudio de familias; recuérdense a este respecto los trabajos de Pearl, Pearsons, Snow, etcétera, sobre cuyos detalles no nos interesa entrar ahora.

Pero la experiencia individual, que confirma esto, da más viveza a la realidad del hecho ante la conciencia de cada uno: cuando el tiempo va pasando, ya puede dársenos el caso de ver a los hijos de enfermos que hemos tratado, y en ocasiones uno se queda perplejo y aun aterrado, de ver en un paciente exactamente reproducida la patología del padre. Los colegas que viven en los pueblos experimentan con frecuencia esta gran realidad. Hablando de ello con mi buen amigo el Dr. Abrami, de París, decía que cada vez tenía más convencimiento de que casi toda la patología de después de los cincuenta años era repetición de la de los padres; yo tenía y tengo un convencimiento similar, y muchas veces pienso que será necesario, si es algún día posible, escribir una patología distinta de la que manejamos ahora, basada en el crite-

rio, casi botánico, de la especie morbosa. Hasta desde el punto de vista anatomopatológico es esto cierto; el gran anatomopatólogo Roesse ha escrito hace unos años la *Anatomía patológica de familia*, en la que, aparte de los gemelos, se advierte la reiteración de procesos en hermanos, padres e hijos, parientes, etc.

Pero esto no es solamente cierto para esas enfermedades de después de los cuarenta años que forman parte de la «personalidad paciente del individuo», sino para toda su historia patológica, aun la producida por infecciones exógenas, donde se revela con frecuencia lo que el factor «disposición constitucional» importa en la constelación causal. Antes me he referido al reumatismo como una de las causas principales de lesión cardíaca, que perdura y acarrea la muerte ulterior. Los estudios en familias (Fuller, Garrod, Jones, etc.), o en gemelos (Curtius, Morgan, Gansslen y cols., etc.), han demostrado hasta qué punto tan insospechado la predisposición constitucional es indispensable para la realización de esta infección e incluso para la localización cardíaca (Lawrence, etcétera). Yo hice revisar a mis colaboradores López Brenes y Alonso Vivanco la estadística de lesiones valvulares reumáticas en mi clínica, confirmándose el papel de la disposición en la frecuencia enorme de antecedentes familiares del mismo proceso. Yo, en la clínica, en casos de duda sobre el diagnóstico de la enfermedad reumática, doy una importancia muy grande a los antecedentes familiares.

Y aunque el hecho sea seguro e indiscutible, sin embargo, ¡qué vago es todo lo que podríamos decir con respecto a su mecanismo! Lo que parece seguro es que esta disposición es solamente un aspecto de todo un conjunto sistemático de cualidades heredadas. Yo conocí de pequeño a una chica que

tenía una manera especial de mirar levantando una ceja y torciendo la cabeza al lado opuesto; aquella muchacha, cuando yo era estudiante, mostró ya una lesión mitral reumática. Eran varios hermanos, de los que solamente uno tenía el mismo hábito de mirar; pues bien: ése tuvo que ser visto por mí y tenía una lesión mitral, de la que murió; su hermana tuvo algunos hijos y murió también en asistolia. No hace mucho tiempo ha venido a verme una hija de aquella muchacha, ya con veinte años, que no se parecía nada a su madre; pero al interrogarla me miró del mismo modo; tenía una lesión mitral, y de ella ha muerto últimamente.

* * *

Tratemos de ir analizando más de cerca la entraña de esa transmisión hereditaria.

En primer término, me parece necesario separar dos aspectos de la herencia de una función alterada: aquellos casos en los que en realidad lo transmitido es una anomalía de constitución morfológica de un órgano, y aquellos en los cuales se transmite una función alterada o deficiente, pero sin ir ligada primariamente a una forma anormal de ningún órgano. En el primer caso, la anomalía, más o menos evidente, es, sin embargo, anatómica o *formal*; en el segundo es, en cambio, puramente *funcional*, escapa de la anatomía y aun de la visión histológica, por afectar primariamente sólo a la estructura bioquímica del individuo.

Algunas de las anomalías del primer grupo tienen sólo un interés morfológico, sin trascendencia; otras, en cambio, predisponen a enfermedades, tal como, por ejemplo, los trastornos de formación de los cálices renales (riñón hipogenético).

que facilitan la infección y son causa de una parte de las nefritis de la infancia; o tal los vicios congénitos cardiacos, que a la larga irrogan la asistolia, entre otros numerosísimos ejemplos posibles. También algunas de estas anormalidades tienen un interés de estigma por ir frecuentemente asociadas a una patología ulterior en otros órganos: así la polidactilia, asociada, por ejemplo, a la adiposis cerebral y ceguera (Síndr. de Moon-Biedl); así los estigmas del *status dysraphicus* (la espina bífida oculta, por ejemplo), relacionada con una patología amplia, sobre todo neurológica (gliosis, siringomielia, ataxia de Friedreich y enfermedades afines, etc.), y así la turricefalia, asociada a la ictericia hemolítica constitucional.

El segundo grupo ofrece un interés apasionante: la herencia de peculiaridades funcionales que no se asocian primariamente a una dismorfia de órganos. Se trata de alteraciones en el metabolismo en un determinado sentido, con lo cual ciertos órganos, para cuyo mantenimiento aquella fase metabólica puede tener un mayor interés, padecen a la larga, originándose una enfermedad aparentemente de órganos; y este es, sin duda, el caso de las enfermedades tenidas como de origen endógeno y base hereditaria; como ejemplo podríamos poner el de las degeneraciones combinadas de la medula, las funiculares, en las cuales lo primario es la falta de un sistema fermentativo, que depara el llamado factor endógeno de la secreción gástrica, en cuya virtud padece a la larga la hemopoyesis y la nutrición del sistema nervioso, originándose así en un determinado momento de la vida la anemia perniciosa y la degeneración de la medula espinal.

Esta separación que hago no ha sido tenida en cuenta por los autores, y quizá por ello el conocimiento del mecanismo íntimo de la herencia de las enfermedades ha quedado muy

detrás de los avances en otros problemas de la patología. Es evidente que la herencia «funcional» puede solamente ser bioquímica; en este sentido hay algunas enfermedades, pocas y en general poco frecuentes, que se reconocen ya como debidas a un «error metabólico congénito», según la expresión de Garrod: así, la alcaptonuria, la imbecilidad fenipirúvica, la hemocromatosis. La alcaptonuria, como se sabe, tomándola como ejemplo, no es sino la falta de un sistema enzimático indispensable para la utilización de los amino-ácidos aromáticos tirosina y fenil-alanina, por lo cual el proceso queda detenido en el ácido homogentisínico que se elimina por la orina, y al oxidarse es la alcaptona.

Todos estos estados, constitucionales en su base sin duda alguna, que tienen importancia para la clínica, ¿cómo se heredan? ¿Pertenece o no a este grupo de herencia de una estructura bioquímica, como los ejemplos citados que han sido reconocidos como tales? ¿O se trata de algo distinto? A mi juicio, se deben considerar como «variaciones» dentro de la especie: el hiper- y el hipotenso, el delgado y el obeso constitucionales, y quizá igualmente, en general, los hábitos que van declarándose abiertamente en la evolución individual, y en los que se asocian caracteres anatómicos (peso, tamaño, forma) y funcionales. Deben ser consideradas las peculiaridades funcionales heredadas que son base de la patología constitucional y de familia como similares a las variaciones y mutaciones genéticas que se advierten en las plantas o en los animales pequeños y pueden ser seguidas en los estudios de genética: el color de las flores de guisante, o de los ojos de la drosophila, que se cambia por una mutación y ulteriormente se hereda a las generaciones subsiguientes. Igual significación

tiene para mí que haya sujetos obesos que transmiten esta propiedad a los descendientes.

Siendo esto así, para conocer más de cerca el problema que analizamos tendremos que repasar primero lo que dice la moderna ciencia genética acerca del mecanismo y significación de las mutaciones y lo que la investigación clínica, por su parte, puede demostrarnos sobre esta posible similaridad.

* * *

De muchos tiempos los geneticistas han pensado que el mecanismo de las mutaciones fuera en esencia una mutación bioquímica; pero solamente en los últimos años se han ido acumulando datos demostrativos, al irse conociendo el proceso bioquímico de adquisición de las propiedades mutantes. El color de cada flor está determinado por la posibilidad de sintetizar el correspondiente pigmento, y la falta de ese color en una mutación indica la ausencia del sistema fermentativo necesario para obtenerlo, o sea, el mismo mecanismo que antes esbozaba de la alcaptonuria.

Actualmente existen numerosos ejemplos, que han sido revisados hace poco por Beadle, de la regulación genética de la actividad enzimática; por ejemplo, Lindegren y cols. han visto cómo la escisión de di- y trisacáridos por la levadura está bajo el control genético, y sobre todo son interesantes los estudios realizados por Serb y Horowitz sobre el *neurospora*. Este hongo tiene un ciclo de ornitina similar al del hígado para la formación de la urea, según los trabajos de Krebs: pues bien: una mutación en cualquiera de siete genes que intervienen suspende el ciclo y hace imposible la transformación de la ornitina en arginina. En el mismo hongo Tatum

y otros (Beadle, Bonner) han estudiado otros aspectos del metabolismo, averiguando que para la síntesis del triptófano, que se hace a expensas de indol y serina, ha de formarse el indol del ácido antranílico; ellos han visto a este respecto dos mutantes, según sean o no capaces de hacer la transformación de dicho ácido y, por tanto, de sintetizar el triptófano. Del mismo modo, estos autores han obtenido mutantes en los que faltan determinadas de sus reacciones metabólicas, relativas a la síntesis de vitaminas, aminoácidos, purinas o pirimidinas. Y no sólo el color o el metabolismo, sino incluso la determinación del sexo, se influyen genéticamente a través de intervenir sobre sistemas enzimáticos; así, en ciertas algas verdes, *Chlamydomonas*, se ha averiguado que del carotenoi-
de protocrocina se origina por desdoblamiento la crocina (hormona de la motilidad) y la ginotermona (hormona determinante del sexo femenino), la cual solamente en el organismo masculino puede desdoblarse, aun produciendo la androtermona, hormona determinante del sexo masculino; además, la crocina puede también desdoblarse, produciendo gamona^s que hacen al sujeto apto para la conjugación.

Como vemos, todo este proceso fermentativo es la vía por la cual la influencia genética se realiza, y la acción de los genes parece resolverse, por tanto, en la creación de sendos sistemas fermentativos.

Ahora bien: los sistemas enzimáticos están compuestos, como sabemos, por lo general, por cadenas, cada uno de cuyos eslabones rige y cataliza un paso en la reacción química de transformación. Pero, además, cada fermento en sí tiene una composición más o menos compleja, en la que, aparte del núcleo prosético, es decisiva la constitución proteica, rigurosamente específica. Si se comparan los genes con los virus,

como últimamente se hace, a partir del conocimiento (Stanley) de la constitución química de los virus que han podido obtenerse cristalizados. se podrá pensar que del mismo modo que el virus produce una proteína, el gen segrega una proteína específica, la constitutiva de un determinado fermento.

Desde un punto de vista químico, en los últimos años se han realizado numerosas investigaciones acerca de la constitución de los genes, tendiéndose a aceptar que se trata de nucleoproteínas, como también se piensa que ocurre con los virus. Las investigaciones antiguas (Miescher Kossel, Ackerman) demostraron la existencia de nucleínas y de dos proteínas básicas (histona y protamina), a las que hay que añadir la proteína ácida, descubierta muy posteriormente, y la cromosomina (Stedman y Stedman). Según éstos, serían constituidos los cromosomas por espirales de cromosomina, con un núcleo central inscrito de ácido nucleico y con este mismo rellenando los espacios entre las vueltas. Aunque todavía no exista claridad definitiva sobre estos aspectos, es cada vez más seguro que los ácidos nucleicos de las células tienen una función trascendental; actualmente conocemos dos tipos principales de ácidos nucleicos: el deoxiribonucleico, que había sido obtenido de tejidos animales, y el ribonucleico, que primeramente se obtuvo de la levadura, aunque actualmente se halla también en los tejidos animales, e incluso en mayor cantidad. Por una serie de métodos llenos de interés (la reacción de Feulgen y la absorción de la luz ultravioleta a determinada longitud de onda) se han podido determinar ambos tipos de ácidos nucleicos, conocer su topografía dentro de la celular y estimar su cuantía aun en pequeñísimas cantidades. Como consecuencia, se sabe (Caspersson, Brachet, Claude, Davidson) que el protoplasma contiene solamente ribonuclei-

co, que está asociado a las proteínas y formando complejos fosfolipoproteonucleicos con los fosfolípidos del protoplasma: estos complejos constituyen gránulos, dentro del protoplasma, de tamaño asequible al microscopio (mitocondrias) o mucho más finos, sólo visibles al ultramicroscopio, activamente móviles (microsomias), en cuyas partículas es donde están determinados fermentos indispensables para la vida celular (succinodihidrogenasa, citocromooxidasa). En cambio, en el núcleo hay solamente (salvo, quizá, en el nucleolo) deoxirribonucleico, constituyendo seguramente una parte esencial de los cromosomas.

Lo más interesante es la actividad formadora de proteínas demostrable en los ácidos nucleicos vivos, como en los genes de la herencia o en los virus. El virus del tabaco es un ácido ribonucleico (Stanley), y los virus animales, como el de la influenza, son desoxirribonucleicos, como los de los núcleos celulares. El hecho más importante con respecto a estos virus es la capacidad de auto-duplicación y de la inducida actividad viva en las células ligada a la formación de proteínas. En el caso de la célula, seguramente tanto en el protoplasma como en el núcleo, estas partículas de ácidos nucleicos son el lugar de la síntesis activa de las proteínas. La teoría sostenida por Cassperson es que la cromatina se compone de hetero- y eucromatina: la eucromatina contiene esencialmente desoxirribonucleico y realiza la síntesis de proteínas elevadas, y la heterocromatina (también con desoxirribonucleico, pero ligado a histonas, no a proteínas altas) controla la formación de histonas, que difunden del núcleo, a través de la membrana, al protoplasma, donde activan la formación de ribonucleoproteína, que a su vez son el lugar de la síntesis de las proteínas propias protoplásmicas.

Lo fundamental a nuestro objeto es que, por todo lo antedicho, se ve cada vez con más claridad el parecido estrecho entre los virus y los genes de la herencia, y que unos y otros son, en esencia, ácidos nucleicos, que están dotados de actividad proteoplástica, siendo, sin duda, los de oxi-ribonucleicos, o sean los genes del núcleo, los sitios de formación de las proteínas específicas, que son los fermentos, los anticuerpos.

Ahora bien: merced a todo ello comprendemos cómo los genes transmiten propiedades a través de su capacidad de depurar las proteínas específicas, o sea los fermentos. Una mutación es comprendida actualmente o como la secreción de un gen, que supone la pérdida de un fermento y con ello un cambio en la vía metabólica, o bien como la aparición de un gen nuevo. Así, la teoría de la evolución podría plantearse actualmente como cambios progresivos de composición en genes en relación con la necesidad o no de poseer enzimas para determinadas síntesis metabólicas.

Estos hallazgos de la genética en los últimos años, que permiten enjuiciar las mutaciones como variaciones en los sistemas enzimáticos producidos por los genes correspondientes, transporta el problema de la herencia de cualidades a la transmisión por los genes de fermentos.

Si, como antes hemos sugerido, hay motivos para pensar que la herencia de una «personalidad funcional» que caracteriza a la familia y a la patología de la familia representa, en cierto modo, la transmisión de mutaciones, será lógico pensar que en su raíz esas enfermedades sean estados «disenzimáticos», como vimos que es la alcaptonuria; pero que la extensión en la patología del «estado disenzimático», como base

de anormalidades funcionales y de enfermedades, sea muchísimo mayor de lo que hasta ahora se habría podido sospechar.

* * *

Fuera de la neurosis, que podemos situar en un polo, y de la enfermedad orgánica con lesiones anatomopatológicas evidentes, que colocaríamos en el opuesto, existen una serie de afecciones, sin duda las más frecuentes, que podríamos llamar funcionales. No deben confundirse éstas con las neurosis, aunque en las últimas décadas se ha solido hablar frente a ellas de distonías vegetativas, considerándoselas de núcleo constitucional y asentando por eso en personas «estigmatizadas». Este ha sido el hilo por el que se ha ido al concepto de v. Bergmann de la «patología funcional». A la larga las enfermedades funcionales acarrearían la transformación orgánica.

Siempre me ha parecido peligroso separar una patología funcional y preconizar el empleo de términos vagos que, como el antiguo artritismo y otros similares, acaban por ser palabras más bien que conceptos y dificultan el progreso en el conocimiento de las enfermedades, y de cada enfermo individualmente, por dar al médico la sensación de que al pronunciar el término se ha dicho algo. No se puede dudar que existe una fase, que para nuestro entendimiento clínico es puramente funcional, en muchas enfermedades antes de que se establezcan lesiones definitivas. El ejemplo que con más frecuencia se ha esgrimido es el de la hipertensión esencial, que puede no revelar nada en la autopsia, y pasado cierto tiempo, en cambio, se acompaña de las lesiones de la arterioesclerosis en los órganos. Un ejemplo más certero aún podríamos

poner en la litiasis: la litiasis, por ejemplo, en el riñón, es una enfermedad bien orgánica, que puede, por sus complicaciones, exigir hasta quitar el riñón o producir la muerte; pero antes de que los cálculos se formen es indudable que existe una enfermedad o alteración funcional, que es lo que permite que los cálculos se depositen. Pero ese trastorno funcional, que es la causa de enfermedades, no es una neurosis, ni tampoco una arbitraria distonia de la inervación vegetativa: ese trastorno de la función supone, o la rotura del ritmo trabajo, reposo en los órganos, o una anormalidad bioquímica. Hace poco tiempo, en la ponencia sobre enteritis presentada al Congreso de Zaragoza, he tenido ocasión de insistir en estos conceptos en el caso particular de la naturaleza de las enteropatías del delgado. La función normal supone ya cambios en la estructura que no salen de lo fisiológico, en cuanto son reversibles y clínicos; si esos mismos aspectos persisten, los caracteres histológicos corresponden a la enfermedad. La función supone un cambio bioquímico, que ya tiene representación histológica, aunque atenuada; el estudio de una glándula en plena función recuerda aspectos similares a los que ofrecen algunas de sus enfermedades, y esto es tan cierto en la mucosa gástrica como en el tiroides o en el hígado.

En la patología, antes de una época de lesión manifiesta, existe, en la mayor parte de las enfermedades, aquellas que no tienen un etiologismo externo, un período disfuncional, que solamente mostraría «lesión bioquímica». El conocimiento de los cambios producidos en los estados carenciales ha demostrado tales cambios, que Peters, similarmente, califica de «injuria bioquímica»; tal injuria no es sino el trastorno irrogado por la falta de buena función fermentativa, en la que la vitamina, en déficit, interviene. Jiménez Díaz, Castro Mendoza y Vi-

llasante han podido demostrar cómo la lesión de órganos en los estados de carencia proteica se precede de un «estado disenzimático», revelable en el riñón, en el hígado o en los músculos. Asimismo, hace unos años, pude demostrar, con Ochoa, Barreda y Villasante, cómo el riñón, insuficiente en los animales sisuprarrenales, que mueren en coma, con retención ureica, no está histológicamente lesionado; pero el estudio de sus sistemas fermentativos demuestra, por lo pronto, una disminución de la fosfatasa y un enorme descenso de su capacidad amoniopoyética, hecho que posteriormente otros autores (Russell y Wilhemi) han comprobado. La lesión bioquímica ha precedido y se ha bastado, incluso, para determinar la muerte en todos estos ejemplos.

Lo funcional en la génesis de las enfermedades endógenas y en las peculiaridades de reacción (alergia, indefenso) es, en resumen, una manera especial de realizarse el metabolismo de los órganos. Numerosos estudios demuestran, en el momento actual, cómo en las enfermedades funcionales, en el fondo, lo que hay es un estado disenzimático heredado y, por tanto, constitucional. La historia ancestral proyéctase sobre el individuo, y por una especial composición genética, que se traduce en una peculiaridad de su metabolismo y, por tanto, de sus reacciones.

Considero interesante exponer algunos ejemplos de nuestras investigaciones.

Una de las enfermedades que más me han preocupado es la *distrofia muscular de Erb*, que produce en edades juveniles o en la infancia esa triste anulación de la actividad física, que se extiende en ocasiones a varios miembros de la misma familia; pocas cosas tan tristes como ver una de estas criaturas o una de estas familias. Se considera la enfermedad como

una degeneración primaria de las fibras musculares, por mecanismo desconocido y, desde luego, de base hereditaria. Sin embargo, nuestros estudios clínicos en casos incipientes y en familiares todavía poco afectados de niños distróficos nos han revelado la existencia de un estado previo a la lesión anatómica, en la que la función muscular ya está afectada electivamente en los músculos que después van a enfermar; en este período de biopsia del músculo no demuestra lesiones que expliquen la incapacidad motora, y, sin embargo, ésta existe y, con ella, hay creatinuria, el trastorno metabólico propio de la afección; asimismo hemos visto que la inyección de prostigmina provoca contracciones fibrilares en los músculos y dolores. El trastorno bioquímico precede a la lesión anatómica; para mí es, por consiguiente, indudable que lo heredado es una peculiaridad de la función muscular que se sigue de distrofia.

Una vía para penetrar en el mecanismo del proceso es la distrofia, idéntica clínica e histológicamente que podemos determinar en los conejos en la dieta propuesta por Morgulis, que, en esencia, no es sino una dieta carente en la vitamina E. Esta distrofia, cuyo desarrollo hemos seguido paso a paso, aparece, a un tiempo variable, alrededor de los sesenta días; pero antes de producirse la destrucción muscular, el conejo empieza a fatigarse fácilmente sus músculos en esfuerzos corrientes, y puede demostrarse la creatinuria, observada también por otros autores, y un aumento de la colinesterasa en el fermento destructor de la acetilcolina; hecho visto por vez primera por nosotros (Vivanco, Villasante). Pero, además, el estudio químico de estos músculos nos ha demostrado el aumento de lípidos, sobre todo de ésteres colesteroínicos, y últimamente (Castro-Mendoza, Linazasoro) la elimina-

ción de colina por la orina, precediendo en mucho a la aparición de creatina. Hay, pues, un período de «lesión bioquímica», al que se asocia luego la distrofia. En la clínica humana, la eliminación de colina en los distróficos la hemos comprobado también. El estudio de las lesiones de la sinapsa, que realizamos con el Prof. F. de Castro, demostró una involución precoz de la misma a tipos más elementales, la cual, como todo el cuadro metabólico y clínico de la distrofia, desaparece al dar la vitamina E.

Para nosotros, la distrofia del conejo se debe a una alteración de la función muscular por la falta de vitamina E, evidentemente necesaria en algunas de las reacciones enzimáticas de la actividad muscular. La falta de la E irroga un tipo anómalo de función o de reparación post-funcional, en cuya virtud se producen esos cambios, colinuria y creatinuria y depósito de lípidos en el músculo, con aumento del fermento colinesterasa y de otras esterases; anatómicamente, la estructura sinóptica, primero, y las de las fibras musculares, después, involucionan y degeneran respectivamente. Es natural que, dada su estrecha similaridad, pensemos en el mismo mecanismo para las enfermedades de Erb humana, solamente que en ésta no se trata de la falta de E (no se cura ni mejora con su suministro), sino del déficit, en el mismo sistema fermentativo, en el caso humano radicado en otro de sus segmentos. Efectivamente: sin duda, la E, como otras vitaminas, interviene en sistemas fermentativos, quizá en la composición del cofermento activo en el proceso en cuestión, y tanto nos da, para su resultado final, suprimir la E, como la distrofia del conejo, o que, congénitamente, por mutación enzimática, en el sentido que antes se exponía, falta el gen. productor del fermento (proteína-fermento) en cuestión. La distrofia de Erb

es por esto, para mí, el ejemplo más claro de una enfermedad constitucional disfermentativa que, por peculiarizar la función, irroga, a la larga, la lesión orgánica definitiva.

Paralelismo evidente podríamos establecer entre esta enfermedad y la antes aludida *alcaptonuria*. Ya hemos dicho que este proceso corresponde, sin duda, a la falta de un fermento que permite la utilización de aminoácidos aromáticos, sin el cual su ataque sigue una vía anómala, que separa en la alcaptona eliminada por la orina. Estas sustancias, en parte, quedan retenidas en la sangre, y se produce entonces un tipo de reumatismo, «la ocronosis», que puede irrogar deformidades, etc.; aquí también, una fase funcional, metabólica, abre paso a una lesión orgánica definitiva. Nosotros estudiamos hace unos cuantos años el metabolismo en dos hermanas alcaptonúricas, sin confirmar en ellas el fenómeno de Katsch de la desaparición de la alcaptonuria en la dieta sin hidrocarbonados; pero simultáneamente quisimos averiguar el influjo de la vitamina C sobre la alcaptonuria. Bajo la vitamina C, como ya publicamos (Castro y Sz.-Rodríguez), la orina deja de ponerse negra, pero la eliminación de ácido homogentisínico no disminuye; otros autores han posteriormente confirmado esto mismo. Pero lo más interesante es que si bien ven que la administración de vitamina C, como ya habíamos publicado nosotros, no afecta al metabolismo alterado, en cambio, observan Sealock, Ziegler y Driver que en los conejos, en la privación de C, produce alcaptonuria. No cabe duda que aquí la C actúa como la E en el caso anterior: es un fragmento en una acción enzimática, que puede anularse en su defecto —alcaptonuria experimental— o por falta constitucional del fermento, como en el caso humano.

En la *imbecilidad fenil-pirúvica*, como en otros trastornos

que han sido descritos últimamente en el metabolismo de los aminoácidos cíclicos, evidentemente se trata de un defecto enzimático similar. El mismo es el caso de la *hemocromatosis*, en cuya afección, según la tesis que hemos recientemente sostenido, existe un error congénito en el metabolismo de la hemoglobina, que a la larga de los años acarrea, por depósito, la cirrosis hepática o polivisceral. Es posible que algunas *enfermedades óseas* ofrezcan un ejemplo más de este tipo de enfermedades; por ejemplo, es evidente que existen cuadros asimilables a la raquitis tarda, estomalacia y otras afecciones acalicóticas, cuyo origen aparece oscuro, pues no hay carencia exógena ni enfermedad digestiva que las explique por una mala utilización. La enfermedad de Milkman, más bien considerable como un síndrome (Albrigh), podría incluirse aquí; pero últimamente Mac-Cance ha probado que en estos casos existe una imposibilidad congénita para la utilización de la vitamina D, que es absorbida y, sin embargo, no tiene el efecto que en el sujeto normal. Si es así, el caso sería el mismo de los anteriores: la vitamina D aquí no sería activa por la falta de otro segmento (¿proteína específica?) del sistema mismo sobre el que aquélla debía actuar.

Los procesos que en la clínica son más expresivos y un cambio en la reactividad personal y que más han sido asimilados a «neurosis vegetativas», son, sin disputa, las llamadas *enfermedades alérgicas*. En su esencia, los procesos alérgicos no indican algo, sino solamente hiperreactividad frente a estímulos que en el sujeto normal no producen nada o solamente fenómenos atenuados. Es natural que en seguida del descubrimiento de la anafilaxia, primer modo experimental de provocar la hiperergía en la experiencia animal, se asimilará este mecanismo para explicar las reacciones y las enfermeda-

des alérgicas, como el asma, la urticaria y edema angioneurótico, la jaqueca y sus equivalentes viscerales, etc. Los estados alérgicos han sido el primer grupo de las neurosis vegetativas a cuyo mecanismo se ha dado una explicación: el imbalance autónomo no es caprichoso, sino la consecuencia de la sensibilización previa para un antígeno. Ahora bien: si hay algo evidente, es la influencia hereditaria en todas estas enfermedades; y ¿cómo explicarlas dentro de la tesis anafiláctica? La anafilaxia no se hereda y se puede provocar en cualquier animal. De ahí que se hayan señalado diferencias esenciales entre anafilaxia y alergia, de las cuales la principal es la presentación familiar: la importancia de ese factor herencia en las enfermedades alérgicas, que no se debe a que se herede la sensibilización, ni tampoco el órgano reaginogénico. En un caso particular en la *jaqueca*, nosotros descubrimos hace unos años que en la orina del paróximo se elimina una substancia de efecto acetilcolínico, no destruible por la colinesterasa normal, que tiene en los preparados experimentales los mismos efectos que la acetilcolina. La jaqueca es un paróximo «colinérgico», a nuestro juicio, y se debe a la formación de ésteres más estables que la acetilcolina y no destruibles por la colinesterasa, o si ésteres similares se producen en menor cantidad en el sujeto normal y en mayor bajo estímulos diversos, como la fatiga o la emoción, o, en ocasiones, un choque antígeno-anticuerpo en los mutantes migra-noides. En uno u otro caso parece evidente que la raíz de la jaqueca y sus números equivalentes, que hacen del sujeto un individuo con reacciones y patología *sui géneris* (procesos viscerales, disquinesias cólicas, colecistopatías y, ulteriormente, hipertensión), está en un error enzimático constitucional.

En general, para los estados alérgicos hemos sostenido algo

similar ; nosotros no creemos que los desencadenantes en estas enfermedades tengan que actuar en estos procesos por un mecanismo antígeno-anticuerpo ; éste sería solamente uno de los mecanismos posibles, el más esgrimido por el hecho de haber sido el choque anafiláctico, el experimentalmente conocido primero ; pero hay algo más. En los animales podemos desencadenar iguales fenómenos que por sensibilización, por la intoxicación con veneno de cobra o por la tripsina (rochalima). En cada uno de estos casos, lo que ocurre es que se liberan por la célula de choque sustancias activas, de las que conocemos las sustancias H. (¿Histamina?), las de reacción lenta (S. R. S.) de Kellaway o las de S. A. C. nuestras. La suelta de estas sustancias de actividad se puede provocar por los mecanismos citados, por estímulos físicos o por un choque antígeno-anticuerpo, como la anafilaxia. En los estados alérgicos las sensibilizaciones tienen un valor adjetivo, son una manera de actualizar el choque, y no la única. Lo principal es que la dicha liberación de sustancias activas se realicen en cuantía mayor que lo hace en el sujeto normal para el mismo estímulo. El hecho, demostrado por nosotros (J.-D., Arjona, Alex) y después por De Kruiff, de que el choque anafiláctico mismo puede inhibirse si se calienta al animal o se le produce fiebre artificial, sugiere que en dicha liberación interviene un sistema fermentativo que se inhibe por encima de los 38 grados ; cosa que nada sorprendente representa, pues también la colinesterasa se inhibe a esas temperaturas.

He aquí por qué, para nosotros, la base hereditaria de las enfermedades alérgicas es un estado disenzimático, faltando fermentos que intervienen en la producción y persistencia

de las sustancias de actividad. Algo semejante, independientemente, ha sugerido Albus. La colinesterasa tiene un sistema que la forma (colincetilasa) y un sistema también fermentativo que la destruye; la histamina, asimismo, se produce por la acción de fermentos de carboxilantes y se destruye por la histaminasa de Best. Heredada la anomalía enzimática, los desencadenantes pueden ser sensibilizaciones específicas que irroguen choques celulares, o estímulos diferentes físicos, psíquicos, etc., que pongan en marcha los mismos sistemas.

La regularización de las funciones en el organismo vivo está asegurada por varios sistemas, y es por ello de esperar que una «mutación enzimática» no baste para producir de primera intención el trastorno funcional correspondiente, sino en ciertos casos. El sistema hormonal tiene una función específica de regulación de los sistemas enzimáticos; esto parece cada vez más seguro, y la aproximación de hormonas y fermentos se va haciendo, por ello, más necesaria. Ninguna hormona tiene por sí una acción sobre las reacciones químicas de los sectores del metabolismo sobre los que interviene; pero, en cambio, lo tiene *in vivo* o en sistemas *in vitro* donde además del substrato en reacción coexistan los enzimas que catalizan. No cabe duda hoy que las hormonas hipofisaria, tiroidea, corticosuprarrenal, etc., actúan así; examinar en detalle estos aspectos nos llevaría demasiado lejos y muy fuera de los límites propuestos en esta ocasión. En virtud de todo esto, sin embargo, hay que aceptar que el organismo con una mutación enzimática debe tratar de mantener sus regulaciones fundamentales afectas, en virtud de un esfuerzo de los mecanismos aptos para ello, y de éstos, sin duda, ante todo, la actividad endocrina. Pero es natural que a la larga estos

órganos se lesionen, en virtud del esfuerzo regulatorio ofrecido. En este sentido creo yo fecundos los principios de la tesis de Selye acerca de la reacción de alarma.

Me parece que el ejemplo más típico de todo lo que he dicho arriba es la diabetes. Contra toda prueba se viene sosteniendo el origen pancreático de la diabetes, por el sencillo hecho de que la extirpación total del páncreas produce una diabetes en los perros. Ya hemos analizado en otros trabajos (J.-D. y Miñón) las pruebas en pro y en contra de esa tesis; mientras existan casos de diabetes, como nosotros y otros autores hemos hallado, en cuya autopsia con estudio histológico del tejido insular, hecho con los métodos adecuados, no se demuestre ninguna lesión, y en cambio casos con lesiones intensas que no sean diabéticos, es evidente que esa tesis, por lo menos, no puede generalizarse; así, en enfermos con hiperfunción prehipofisaria, tiroidea y cortical, se puede obtener una verdadera diabetes, sobre todo en los individuos predispuestos, y siempre resultará que el papel de páncreas no es primordial ni indispensable; además, nosotros hemos visto que en el perro apancreático total la intoxicación con aloxana acentúa aún más su diabetes. ¡Se puede ser más diabético que lo que se es no teniendo páncreas! (J.-D., Grande y Oya), y en la clínica humana se cuenta ya con casos (Whipple, Bruschiwig) extirpados totalmente del páncreas y que apenas si necesitaban insulina para no tener glucosuria.

Hay, además, la dificultad que supone la herencia de la diabetes, a menos que se aceptara una anomalía hereditaria del órgano pancreático, cosa no probada ni verosímil. Y, por último, ¿cómo afianzar esa tesis sin saber dónde está el trastorno del diabético, en qué fase del ciclo de utilización

se halla el defecto y sin tener idea de dónde en ese ciclo actúa la insulina? Los estudios de los Cori y cols., en estos últimos años, empiezan a descubrir el velo de esta incógnita; según estos autores, la insulina actúa en la base de formación del éster-seis-fosfoexosa, o sea, en la acción del fermento hexoquinasa. La hexoquinasa tiene una actividad frenada por el lóbulo anterior de la hipófisis, que la inhibe, disminuyendo así la utilización de la glucosa (de aquí la diabetes hiperprehipofisaria o diabetes Young), y la insulina no haría sino frenar a la hormona hipofisaria a su vez. Así, si la hipófisis anterior y las insulinas regulan la utilización de los H D G, sería por acción reguladora antagonista sobre un sistema enzimático de la hexoquinasa. Seguramente la diabetes constitucional, familiar, asienta en un déficit constitucional en uno de estos sistemas enzimáticos, quizá en la de la hexoquinasa, si se confirman los trabajos de los Cori; frente a este defecto sería indispensable un esfuerzo pancreático hiperfuncional para inhibir la frenación hipofisaria normal sobre el sistema, ya de suyo débil.

A la larga, por eso, la diabetes aparecería sólo pasada cierta edad; la mayor parte de las veces, el páncreas se agota, y entonces la diabetes se hace aparente clínicamente y se pueden advertir las alteraciones histológicas (disminución de las células Beta), que no son la causa, sino la consecuencia del defecto genotípico, que permite la revelación de la enfermedad; también por la inyección de extractos pre-hipofisarios que exigen el mismo esfuerzo contrarregulador al páncreas se irrogan dichas alteraciones citológicas insulares. He aquí cómo el defecto transmitido, un defecto enzimático, irroga una función anormal temperamentalmente compensable has-

ta que se determine el desfallecimiento del sistema compensador. Así se explica perfectamente cómo muchas de estas enfermedades, larvadas en su fase funcional, se hacen patentes sólo en determinado momento de la vida.

Y ¿por qué no ha de ser, entre otros procesos, la *hipertensión arterial* esencial un ejemplo más de este mismo ciclo? Ya decíamos antes cómo esta importante afección, cuyo papel en la patología ulterior es tan trascendental, pasa asimismo una época funcional y otra orgánica. El descubrimiento realizado en los últimos años del mecanismo de la hipertensión nefrógena (Hartwich y Hesel, Goldblatt y cols., Page y cols., Houssay y cols.) es una demostración de cómo el riñón regula la presión de filtración a través de la presión arterial en virtud de la producción de un fermento, la renina, que actúa como una peptidasa sobre la globulina del plasma (hipertensinógeno) para liberar la hipertensina. No se puede aceptar sino para un pequeño número de casos que este mecanismo sea el determinante de las hipertensiones esenciales, ni tampoco está clara la importancia fisiológica de este sistema para la regulación de la presión arterial normal. Nosotros hemos podido describir últimamente, en virtud de una serie de experiencias cuyo detalle no es de este momento (J.-D., Barreda y Molina), cómo la pared arterial, bajo el influjo de la excitación de los nervios vasomotores, segrega (secreción interna arterial) un fermento, la arterina, que, actuando sobre plasma, libera artero-hipertensina; con ello se ha demostrado que la regulación autónoma, o a través de la inervación propia, de la tensión y calibre arteriales, depende en última instancia de un proceso enzimático. Es de suponer, aunque todavía nos sea desconocido, que en el organismo exista otro

sistema antagonista: en el riñón se ha demostrado la existencia de la hipertensinasa, fermento que destruye la hipertensina. Dónde está el antagonismo de regulación de la artero-hipertensina, nos ocupa actualmente, pero no lo sabemos. ¿Está, quizá, en el epitelio capilar, como han sugerido Lange y otros? ¿Quizá en la acetilcolina, y en este caso los sistemas colinacetilasa, colinexterasa, antagonistas, son los que equilibran la actividad tonógena de la arterina? Por el momento no podemos responder a estas cuestiones; pero, supuesto que la elevación de la presión se produce por un mecanismo enzimático, todo hace pensar que frente a él exista otro similar antagonista. El hecho de que la hipertensión solamente se realice a cierta edad, como la diabetes, hace pensar en la fatiga del o de los sistemas anti-arterina en el organismo de los mutandos hipertensos que lo son por un error enzimático, también transmitidos por los genes correspondientes a ese sistema.

Muchos más ejemplos demostrativos de mi tesis podría esgrimir aún; pero no puedo ni deseo por el momento alargar esta exposición; más adelante proyecto exponer en forma amplia y más sistematizada estas ideas. Pero de pasada podría evocar los casos de otras afecciones transmitidas constitucionales de trascendencia para la salud individual y de la familia en las que todo hace pensar en identidad de mecanismos; por ejemplo, las *litiasis*. Se esfuerzan las hipótesis para explicar la litiasis renal alrededor de diabetexis de sedimentos, de uratos, fosfatos, oxalatos, y la biliar acerca de cómo se pierde la estabilidad de la colesterina o los pigmentos, buscando la causa en un trastorno particular en la estabilidad de uno u otro de estos elementos. Y entonces, ¿en virtud de qué se

asocian en el mismo individuo y en la familia las dos litiasis? ¿Qué tiene que ver la estabilidad de la clesterina en la bilis con la de los fosfatos en la orina de la pelvis renal? Evidentemente, hay un factor primordial, algo que evita que estas secreciones precipiten y que, faltando en determinados organismos, pueden hacer que en uno y otro lugar se precipite aquello que esté en cada sitio e individuo en situación más precaria de solubilidad. ¿Tiene esto algo que ver con el hecho comprobado en nuestro Instituto (Castro-Mendoza) de la riqueza de los cálculos en plano? Ultimamente parece evidente que el riñón de los sujetos litiásicos de cualquier tipo tiene un defecto en la formación del ácido cítrico, cuya importancia estabilizante es evidente; el riñón contiene un sistema enzimático «citrogenasa» que en estos sujetos no debe funcionar. Por lo pronto, las pruebas de que las litiasis son también primariamente alteraciones en procesos metabólicos, que evitan la precipitación de los elementos en suspensión forzada en las secreciones, es evidente que apuntan ya en el horizonte. Y ¿qué decir de la *obesidad*, esencialmente debida al fracaso del sistema de movilización de la grasa desde el órgano adiposo? Y ¿qué de la *anemia perniciosa*, en la que falta un fermento endógeno, de sus relaciones con otra vitamina, el ácido fólico, y del hecho curioso que el tratamiento solamente por la vitamina A fólico determine, al tiempo que la regresión del síndrome hemático, la precipitación del cuadro neurológico, que no se evita sino dando el extracto del hígado normal, potente?

Séame permitido cortar aquí este punto, pues mi objetivo presente era solamente exponer algunos ejemplos de lo que los trabajos de los últimos tiempos van aportando en apoyo

de esta tesis que arrojamos hoy. Muchos de los trabajos que nos han ido haciendo pensar así han partido de nuestras clínicas e Instituto, en investigaciones que nada parecían tener que ver unas con otras en su principio y que solamente al curso del tiempo y al ser cotejadas se ve que vienen a converger en su aspecto principal.

* * *

Nosotros creemos que una buena parte de la Patología, eso que podemos llamar «patología funcional», desde luego es, en realidad, patología de los sistemas fermentativos. Creemos que esa patología es, en esencia, patología de base constitucional, y por tanto, de repetición familiar; la «personalidad fisio-reactiva», como la «personalidad psíquica», es, en su mayor parte, desde luego en lo más radical, genotípica, o sea, recibida por herencia y transmisible por herencia también. Lo que se hereda es el estado disenzimático que motiva la alterna función, que a su vez cristalizará en la lesión orgánica en su momento.

Se hereda el estado disenzimático, que no es sino una mutación, que, como las mutaciones en general son tenidas en la moderna genética, indican cambios en la estructura enzimática del ser. Los genes, esas partículas dotadas de capacidad de duplicación, como los primitivos y elementales seres, los virus, actúan en combinación compleja, manteniendo las complicadas reacciones metabólicas que condicionan la vida y sus modos. Verosíblemente, cada gen produce la albúmina específica de un fermento.

Considerar así una parte de la patología y tratar de explicar de este modo la herencia de la disposición, el período funcional, larvado o manifiesto, y el mecanismo de evolución a

la organicidad, y, por tanto, la génesis de las enfermedades «endógenas», es una tesis que apoyamos en una serie de hechos que exigirían una ulterior elaboración. Yo no creo que estos supuestos que presento supongan, si se confirman, una realidad pesimista. Lo más pesimista es lo que se mantiene en la sombra, y el más pesimista es el que no interroga más que temeroso, seguro de antemano de que no va a encontrar respuesta.

