

PUBLICACIONES DE LA SECRETARIA DE SALUBRIDAD PUBLICA

INVESTIGACIONES
SOBRE
FISIOPATOLOGIA TIROIDEA

POR
C. PICADO T.

(TRABAJO DEL INSTITUTO NACIONAL DE HIGIENE
Y DEL HOSPITAL SAN JUAN DE DIOS)



SAN JOSE, COSTA RICA
— 1943 —

INVESTIGACIONES
SOBRE
FISIOPATOLOGIA TIROIDEA

POR
C. PICADO T.

**(TRABAJO DEL INSTITUTO NACIONAL DE HIGIENE
Y DEL HOSPITAL DE SAN JUAN DE DIOS)**



Dar de comer al hambriento es una obra de misericordia; darle de comer sin gasto alguno. un milagro: este milagro lo realiza el yodo.

EL AUTOR

Al Sr. Presidente de la República,
Dr. R. A. Calderón Guardia

y al Sr. Secretario de Salubridad,

Dr. don Mario Luján

como testimonio de agradecimiento por
su apoyo generoso, dedica estas páginas

C. Picado G.

San José, Costa Rica, 1943.

INTRODUCCION

En 1940, bondadosamente llamado a la dirección del Instituto Nacional de Higiene por el actual Gobierno, decidí emprender, como contribución de trabajo personal mío, para dicho Instituto, el estudio de nuestro problema tiroideo, no sólo por considerarlo fundamental para Costa Rica, sino también por el hecho de que varias de las facetas que el complejo problema nos ofrece habían ya, desde hace años, atraído mi atención, y por eso buen número de mis investigaciones experimentales les había dedicado. No iba pues a hacer allí mis primeras armas. Otras investigaciones en íntima conexión con el mismo problema fueron emprendidas por el Laboratorio Bacteriológico y por el Laboratorio Químico de Salubridad.

Para dar al lector una vaga idea de la trascendencia que tiene el metabolismo del yodo en todos los seres vivientes, bástenos decir que de su regulación dependen desde el tamaño y calidad de los repollos hasta muchas de las manifestaciones intelectuales del Hombre. Su influencia repercute en la mayor o menor resistencia a las enfermedades así como también en el mayor o menor desgaste del organismo como consecuencia del trabajo. La sentencia que figura en la primera página de esta memoria, y que fué el alma que alentara nuestro trabajo, es de una realidad sorprendente. La ingestión moderada de yodo es tan necesaria para nuestro organismo como lo es, cuando menos, cualquiera de las vitaminas de cuya necesidad hoy nadie duda; por eso todo empeño que se ponga en ejecutar el decreto presidencial que obliga al consumo de sal yodada, como lo están haciendo todos los pueblos sensatos cuya alimentación carece del indispensable elemento, será obra de

sano patriotismo. Pueblo carente de yodo es pueblo que marcha hacia la degeneración física e intelectual. Existe además el terrible agravante de que tales degeneraciones van tornándose hereditarias por mecanismos que nos son desconocidos pero que, a nuestro juicio, están bajo la dependencia hereditaria de reacciones de carácter inmunitario las unas, y de hipersensibilidad o de resistencia las otras, que nuestro organismo, en su conjunto, ofrece a las hormonas en general y en este caso particular a la increción tiroídea. Estos diversos aspectos del problema serán aquí considerados aunque sea a vista de pájaro.

Debemos dejar consignado el hecho de que nuestras investigaciones no hubieran podido llevarse a la práctica si no hubiera sido por la desinteresada colaboración de compañeros y amigos. El personal de los diversos servicios de Laboratorio del Hospital San Juan de Dios, en esta como en otras ocasiones, me prestó su valiosa ayuda; otro tanto debo decir del Laboratorio Químico de la Secretaría de Salubridad. Varios de los Médicos del Hospital, lo mismo que otros del Asilo Chapuí me facilitaron la obtención de los sueros humanos requeridos para este trabajo. Muchas de las experiencias en animales fueron llevadas a cabo en la granja avícola dependiente del Asilo Chapuí, gracias a la bondadosa colaboración que así me prestó el Dr. R. Chacón Paut.

Al agradecer a todos su valiosa ayuda debo consignar dos nombres en primera línea: don Guillermo Sancho, del Laboratorio de Patología, trabajó conmigo durante varios meses en la obtención de las microfotografías que aquí se reproducen. Esta ayuda fué para mí tanto más preciosa cuanto que mi vista estaba seriamente afectada.

Luego, a medio redactar esta memoria, el estado en extremo precario de mi salud me impidió seguir en ello; entonces mi amigo, don William G. Casseres, director del Laboratorio Químico de Salubridad, vino a mi casa, día tras día, para concluir su redacción, organizar la confección de láminas y ocuparse de los diversos detalles concernientes a su publicación.

La fe que puse en su eficiente ayuda y en su generosa bondad quedó plenamente justificada por un celo verdaderamente fraternal.

Este trabajo es fruto costarricense neto, no sólo por el espíritu que lo anima y los fines que persigue, sino también por su ejecución material:

Los modestos renacuajos de nuestras charcas fueron los intérpretes que nos sirvieron para interrogar lo desconocido y sus mudas respuestas quedaron tan claras que pueden consignarse en cifras.

Carentes de aparatos microfotográficos tuvimos que construirnos uno con maderas del bosque patrio y sacar de allí las figuras que ilustran esta memoria.

Por no tener lámparas potentes tuvimos que recurrir al Sol de nuestro cielo y mediante unos espejos, montados por un humilde hojalatero tico, detener su imagen y obligarla a impresionar las placas fotográficas. El dios Sol de nuestros aborígenes cumplió de sobra el obligado trabajo, pero se vengó de mí dejando las huellas de su paso no solamente en las placas de microfotografía, sino también en forma irreparable en mis ya debilitadas retinas.

Tal hecho convierte las presentes investigaciones en el fin de una etapa de mi vida; ya nunca más podré volver a mis faenas habituales sin el concurso y la ayuda ajenas.

Estos motivos me inducen a querer que la publicación vea al luz en suelo patrio y también a dedicarla a mis amigos los doctores don R. A. Calderón Guardia y don Mario Luján en prueba de reconocimiento por haberme desde hace muchos años, continuamente alentado en mis trabajos y por haberlo seguido haciendo cuando están en el poder.

Poco frecuente es que los amigos de caminos de Calvario no nos olviden en sus días de Tabor.

San José, febrero de 1943.

SUMARIO

I.—*Normales fisiológicas propias.*—Ejemplos de errores terapéuticos que su desconocimiento puede causar.

II.—*Hipotiroidismo endémico.*—Hipertrofias y atrofas tiroideas.—Distribución y características.

III.—*Papel fisiológico del yodo.*—Su influencia sobre la vegetación. Reservas sacarinas. Influencia de las plantas yodadas sobre el crecimiento de animales. Yoduro de potasio y glucemia. Distribución del yodo en los alimentos y frecuencia del bocio. Su profilaxia por la sal yodada.

IV.—*Alimentos bocígenos.*—Agua de pozo. Aceites vegetales y sinergia con la tireoestimulina.

V.—*Las reacciones somáticas antiglandulares.*—Teoría general. Experiencias *in vitro*. Pruebas fisiológicas. Sueros anti-glándulas endocrinas. Efectos de estos sueros sobre animales de diferentes clases zoológicas. Su acción en presencia de las hormonas. Bocios experimentales que producen. Lipoides y peptonas, su toxicidad y preservación específicas.

VI.—*Sueros humanos normales y patológicos.*—Propiedades naturales anti-tiroides y antitireoestimulina en relación con la edad. Propiedades en relación con las distrofias tiroideas. Tratamientos por las peptonas, los sueros de tiroprivos y de mixedematosos.

Discusión, Resumen y Conclusiones. Summary and Conclusions. Bibliografía, Índice de Figuras.

XIX. Láminas fuera de texto (Fotograbados Baixench.)

PARTE PRIMERA

I. NORMALES FISIOLÓGICAS PROPIAS.

Desde hace muchos años, en publicaciones anteriores, los trabajos del Laboratorio del Hospital han deseado contribuir al establecimiento de algunas *Normales Fisiológicas* nuestras. Varias de nuestras constataciones han sido confirmadas por las investigaciones conducidas por las filiales del Instituto Pasteur en Indo-China. Parecerá extraño buscar en las antípodas terrestres tal confirmación, pero es el caso que después de mucho meditar y de mucho consultar con quienes pudiesen ilustrarme, resulta que la única región constituida por una altiplanicie elevada entre 1.000 y 2.000 metros sobre el nivel del mar, dispuesta como Costa Rica, en una faja angosta de terrenos cuyas costas distan unos 150 kilómetros del océano, por uno y otro lado; que esté, además, a misma latitud y colocada perpendicularmente a la dirección de los vientos alisios y donde la *rasa blanca*, proveniente de lugares bajos, comience su adaptación, es la parte media de la península Malaya, donde la caída de lluvias y estado higrométrico ambiente, semejan también las condiciones nuestras.

En nuestros trabajos fueron señaladas diferencias sobre la composición de la orina, ⁽¹⁾ que indudablemente significan modificaciones sanguíneas; ⁽²⁾ y diferencias de composición química plasmática así como citológicas en la sangre ⁽³⁾. Las anomalías de nuestro crecimiento prepuberal también fueron marcadas ⁽⁴⁾, y según un trabajo aún inédito, llevado a cabo en el Laboratorio Bacteriológico del Instituto de Higiene por don Fernando Guardia, las anomalías de crecimiento repercuten sobre la constitución hemocitológica, y de ello se desprende que mientras no tengamos las normales propias regionales, falseado ha de estar

el juicio que sobre anemias formule un médico, basándose en cuadros correspondientes a Europa o Norte América.

Para dejar bien aclarada cuánta importancia pueden tener estos hechos citaremos tan sólo dos ejemplos:

(1) Tomando en cuenta el pequeño tamaño de los nativos tropicales americanos, las dosis de quenopodio para combatir la anquilostomiasis fueron proporcionalmente reducidas. Tal precaución se justifica plenamente en cuanto a los adultos se refiere, pero como se hizo extensiva a los niños, que más bien son *más grandes y pesan más* que los niños de igual edad de las regiones extratropicales, resulta que la ignorancia de nuestras normales de crecimiento ha sido fuente, cuando menos en parte, del fracaso en la lucha contra la anquilostomiasis en estas regiones. Como el costo de tal lucha alcanza a muchos millones de dólares, propios y ajenos, nos parece que *pecuniariamente* mucho significa el conocimiento de las Normales Fisiológicas Propias.

(2) Los compuestos sulfonamidados, cuyo uso prudente tan útil es, aumentan su efecto tóxico a medida que la localidad en que se emplean se encuentra a mayor altitud sobre el nivel del mar, lo cual se debe a la menor oxidación orgánica en función del tiempo, que a su vez depende principalmente del equilibrio de las funciones reductoras de los glóbulos rojos; y como éstos varían en nuestras regiones, resulta erróneo su empleo a las dosis que los expertos han determinado en otras latitudes y alturas diferentes sobre el nivel del mar. El conocimiento de nuestras condiciones hematológicas propias, aquí también se impone.

Hasta la hora presente todos los trabajos de Salubridad, así hayan ellos sido conducidos por renombrados especialistas extranjeros, adolecen de una falta común, de no haber tomado en cuenta las particularidades fisiológicas regionales.

Cuando se me honró por el actual Gobierno con la designación de Director del Instituto Nacional de Higiene, fueron mis deseos encaminar por esa vía varias actividades de los diferentes laboratorios. Como trabajo personal me dejé las investigaciones experimentales sobre fisiopatología tiroídea.

Trataremos de ir circunscribiendo los múltiples problemas que tales estudios enfocan, sea cual fuere la rapidez con que estemos obligados a tratarlos, pues en el futuro no habrá de faltar quien los aborde en mejores condiciones que las nuestras.

II. HIPOTIROIDISMO ENDEMICO

Aunque todas las estadísticas sobre la distribución de las distrofias tiroideas permanecen mudas en cuanto se refiere a la América Central, nosotros sabíamos desde niños que el número de personas que sufren de bocio coloide es muy grande en Costa Rica, y que los habitantes de nuestra actual capital, San José, habían por tal motivo sido apodados "güechos". Bien sabemos, y hora es de mencionarlo, que no todos los portadores de güechos voluminosos son hipotiróideos, pero como es además frecuente en nuestras regiones el encontrar enanos mixedematosos y no pocos individuos de piel reseca y rugosa, y como también para desgracia nuestra no son pocos los cretinos típicos que tenemos ocasión de ver, no nos sorprendió la aserción del Dr. W. Rotter, entonces patólogo de nuestro Hospital de San Juan de Dios, al afirmar, basándose en centenares de necropsias, que nuestro país es uno de aquellos en que el "güecho" coloide debe ser considerado como endémico.

Todos los clínicos endocrinólogos están de acuerdo en que entre bocio y cretinismo no hay sino diferencias, por desgracia hereditarias, de manifestación y graduación. Casi todos los patólogos coinciden en creer que los bocios coloides banales, así como también muchos casos de mixedema, han sido precedidos por un estado de hiperfuncionamiento tiroideo que puede ser más o menos antiguo en la historia del desarrollo individual. Esto nos explica, a nuestra manera de ver, el hecho de que nuestros niños antes de la pubertad crezcan más que los habitantes de igual edad en países templados, y también la precocidad de muda de la dentición, hecho este tanto más notable cuanto que la precocidad de muda dental se observa también en el ganado de nuestra altiplanicie ⁽⁴⁾ y que las hipertrofias tiroideas también se encuentran en nuestros cuilos o cobayos ⁽⁵⁾.

Distribución de las hipertrofias tiroideas.—Con el objeto de dar cifras concretas en esta memoria, procedimos, bondadosamente ayudados por don Guillermo Sancho, a revisar los protocolos de las 1.200 últimas autopsias que eran las únicas conservadas con tales datos, y notar sexo, edad, y lugar natal en cada caso, referentes siempre a la raza blanca. Antes de dar tales cifras es bueno que digamos que fueron consideradas como hipertróficas todas aquellas tiroides cuyo peso superaba al doble de lo normal para su sexo y edad; fueron también descartadas aquellas tiroides cuyo peso era menor que la mitad de lo normal y consideradas como atrofiadas. Solamente tomamos en cuenta la época post-puberal, vistas las grandes variaciones que presentan los niños.

Tiroides atrofiadas.—La totalidad, casi, de las tiroides cuyo peso mediaba entre 10 ó 15 gramos corresponden a los muertos por tuberculosis, y algunos de cáncer. El hecho reviste importancia por no saberse si se trata de una atrofia primaria, que repercutiendo sobre el metabolismo orgánico genera fallas generales en las defensas naturales contra el implantamiento de tuberculosis activa, o si por el contrario tales atrofias deben ser consideradas como secundarias. Hemos discutido en los últimos años estos hechos con especialistas norteamericanos y nos han asegurado: 1º—Que en el Sur de Estados Unidos los blancos hipotiróideos, portadores o no de bocio, son frecuentemente atacados por la tuberculosis. 2º—Que muchos tuberculosos han sido tratados con éxito por medio de la tiroidina; y 3º—Que los negros no presentan igual distribución tuberculosa.

De cualquier manera que sea, resalta el hecho de que al emprender campañas antituberculosas debe tomarse en cuenta el funcionamiento tiroideo de los habitantes de la localidad. Además, se presenta insistentemente a nuestra imaginación la siguiente interrogación: ¿Son nuestras distrofias tiroideas, cada día más acentuadas, una de las causas del incremento formidable que en los últimos tiempos la propagación de la tuberculosis ha tomado entre nosotros? Todo tiende a inclinarnos a creer que sí.

Considerando, por otra parte, que los tratamientos yodurados han sido empleados con éxito no despreciable en muchas afecciones bronquiales y en casos en que jamás las infecciones por hongos hubiesen sido incriminadas, no hay duda que el metabolismo del yodo, y por ende el funcionamiento tiroideo, han estado en juego.

Todo esto, lo mismo que cuanto se refiere a las afecciones asmáticas, posiblemente será algo aclarado cuando vayan conociéndose mejor las interrelaciones funcionales entre la tiroides y el cuerpo que la alberga.

*

Si tomamos en cuenta los promedios totales de peso de tiroides sin discriminación alguna, comparados según su edad y sexo con lo considerado como normal en Europa, podemos establecer los cuadros que siguen:

**Cuadro I.—Peso medio, por edad,
de la glándula tiroides de varones
en Europa y en Costa Rica**

EUROPA		COSTA RICA	
Edad en años	Peso en gramos	Edad en años	Peso en gramos
15—20	12,52	15—20	21,96
20—25	23,54	20—25	22,22
25—30	25,66	25—30	25,95
30—35	27,77	30—35	24,38
35—40	29,82	35—40	29,44
40—45	31,82 *	40—45	28,38
45—50	31,50	45—50	26,32
50—55	30,75	50—55	29,01
55—60	30,00	55—60	27,82
60—65	29,80	60—65	31,10 *
65—70	29,60	65—70	30,83
70—75	29,30	70—75	28,23

El examen de las cifras marcadas (*) en el cuadro I no muestra que el *peso medio* de la tiroides de los varones en Costa Rica tenga diferencias dignas de mención con respecto a lo considerado como *normal*, salvo quizás un retardo en la época de máximo desarrollo. Nótese sí una marcada hipertrofia temporal en la época que sigue a la *pubertad* y que *no corresponde* a los aumentos observados en otros países durante ese período.

Cuadro II.—Peso medio, por edad, de la glándula tiroides de mujeres en Europa y en Costa Rica

EUROPA		COSTA RICA	
Edad en años	Peso en gramos	Edad en años	Peso en gramos
15—20	11,50	15—20	21,54
20—25	20,74	20—25	25,86
25—30	24,84	25—30	28,46
30—35	28,94	30—35	26,90
35—40	29,37	35—40	34,60
40—45	29,80	40—45	35,00 *
45—50	29,00	45—50	27,91
50—55	30,00	50—55	31,00
55—60	31,14 *	55—60	31,14
60—65	60—65	31,12
65—70	65—70	31,10
70—75	31,09	70—75	31,08

En este cuadro notamos: 1º—Que la edad del máximo desarrollo tiroideo en las mujeres de Costa Rica se produce a menor edad que en Europa. 2º—Que hay, como en los hombres, igual exagerada hipertrofia post-puberal; y 3º—Que esta hipertrofia persiste durante toda la vida sexual activa.

Si descartamos, para obtener los promedios, las tiroides de mitad o doble del peso normal, como creemos que siempre deba hacerse,

las cifras obtenidas son *algo más* bajas, pero como las diferencias con las cifras que hemos consignado en los cuadros anteriores no exceden de 1 gramo y algunos centigramos y no queriendo multiplicar los cuadros con guarismos, nos contentaremos con estas consignaciones. Creemos en cambio que un cuadro, por edades y sexos, de las tiroides de peso mayor en dos veces o más, que el normal, sí podrá alguna vez ser útil para otras investigaciones, y por eso lo establecemos. (Cuadro III.)

También antes de considerar las causas probables de tales anomalías, queremos dejar establecido el cuadro correspondiente a sus distribuciones regionales y para ello tomamos en cuenta no la proveniencia del enfermo, sino su lugar natal. (Cuadro IV.)

**Cuadro III.—Incidencia
de hipertrofias tiroideas,
por edades y sexos en Costa Rica**

Edad en años	% en varones	% en mujeres
15—20	21	28
20—25	4	11
25—30	8	11
30—35	4	4
35—40	7	20
40—45	6	17
45—50	2	12
50—55	4	11
55—60	3	16
60—65	13	16
65—70	13	32
70—75	11	30

De las cifras del cuadro III se desprende: 1º—Que hay dos épocas en que la hipertrofia se acentúa, para ambos sexos, y que corresponden, la primera a la época post puberal y la segunda a la menopausa. 2º—Que durante la vida, toda, es el sexo femenino el que más sufre de tales hipertrofias.

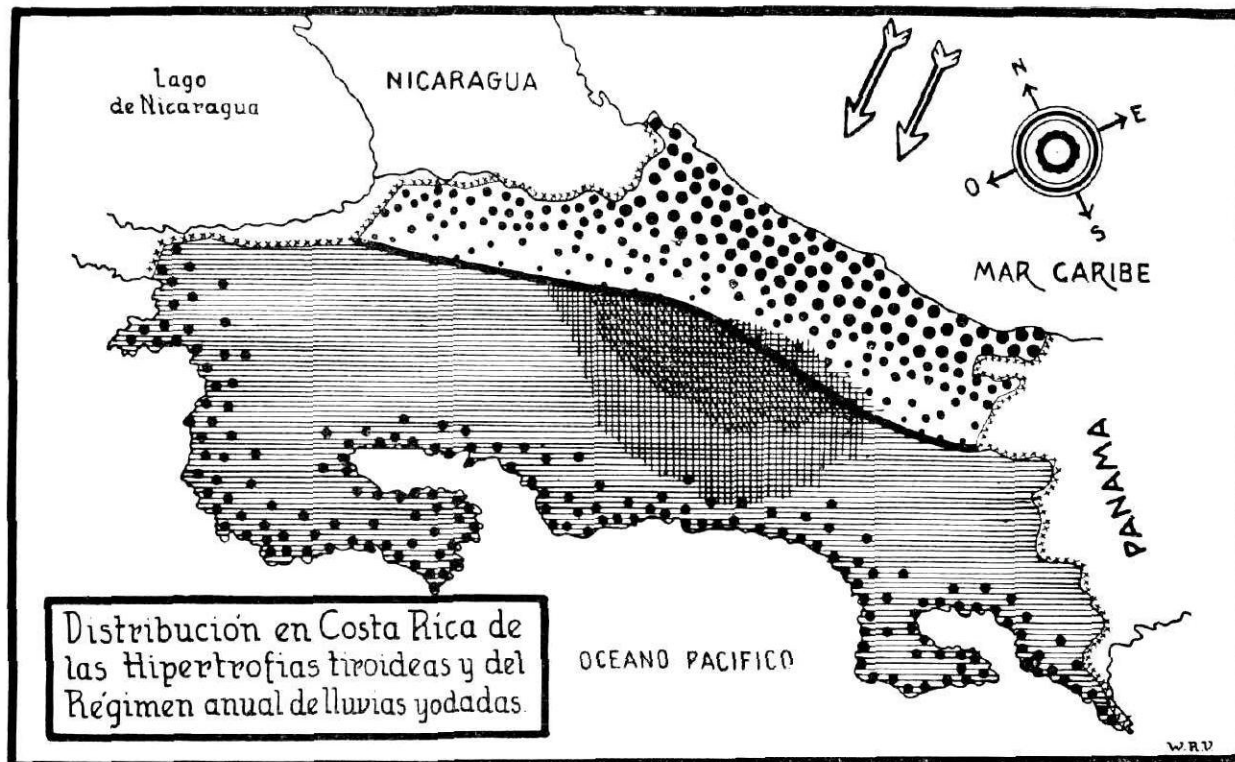
Cuadro IV.—Incidencias de hipertrofias tiróideas por localidades en Costa Rica

Guanacaste	12 %
Puntarenas	20 "
Alajuela	16 "
Heredia	19 "
San José	30 "
Cartago	14 "
Limón	0 "

Las cifras del cuadro IV muestran claramente que las hipertrofias tiróideas, que comienzan a manifestarse netamente en las costas del Océano Pacífico, van subiendo progresivamente conforme nos adentramos hacia la altiplanicie central hasta llegar a San José, donde la curva encuentra su cima. Luego, bajando hacia el Atlántico, se constata que ya en Cartago, separado tan sólo por 20 kilómetros de San José, la disminución del porcentaje de hipertrofias es comparable al que nos da el Guanacaste, separado del interior del país por más de 100 kilómetros, y que en la provincia de Limón no encontramos hipertrofia en los nativos.

En otras palabras podemos decir que en la parte más elevada sobre el nivel del mar, correspondiente a la vertiente del Pacífico, nuestras hipertrofias tiróideas llegan a su máximo. (Lámina I.)

Adelantemos en esta exposición que, para nosotros, la explicación es fácil: el régimen anual de lluvias y otras precipitaciones acuosas, que hace años estudiamos, ⁽⁶⁾ nos revela que los vapores yodados que flotan sobre el Mar Caribe en la vertiente Atlántica, ya que ellos son arrastrados hacia el interior del país, por los vientos Alisios, precipitan su carga yodada en esa vertiente, mientras que en la vertiente Pacífica, las brisas marinas más bien son contrarrestadas por los Alisios que soplan en dirección contraria y perpendicularmente a la orientación de nuestro territorio. Más adelante veremos que no se trata de una hipótesis sino de hechos establecidos y debidamente confirmados por científicos de bien ganada reputación.



Lamina I.

Aunque la provincia de Puntarenas parezca ofrecernos una excepción, ello se debe, según creemos, al constante traslado de sus nativos hacia San José, iniciado desde hace unos cuarenta años, tiempo en que comenzaron a internarse en el territorio, viniendo en busca de mejores perspectivas los más, y en busca de centros de enseñanza los menos, pero que después de algunos años de ausencia reingresaron a su provincia.

Características histológicas de los bocios.—El número de biopsias correspondientes a tiroidectomías es escaso, y desde que los servicios de Histopatología fueron establecidos en el Hospital hace más de 15 años, hasta la hora actual, la cifra total es poco mayor de una centena. Es, sin embargo, ilustrativo el hecho de que aunque la mayoría de las extirpaciones de bocio son llevadas a cabo cuando hay manifiestas perturbaciones fisiológicas, el número de glándulas que presentan el cuadro típico histológico de la enfermedad de Basedow no pasa de 5 %. Otro 4 % corresponde a bocios Basedowificados, y un 2 % a bocios de tipo tubular primitivo; el resto, en su casi totalidad, corresponde a bocios coloides macrofoliculares de tipo banal. Añadamos si que la ocasión de observar bocios tóxicos, que provocan síntomas similares a los de la enfermedad de Basedow, no es rara en Costa Rica.

III. PAPEL FISIOLÓGICO DEL YODO

El yodo y la síntesis de azúcares en plantas.—Por los años de 1923 y 1924 tuve conocimiento de los resultados que el sabio bohemio Stokloasa había obtenido en plantas influenciadas por tratamientos de compuestos yodurados en cantidades casi infinitesimales. Mis investigaciones de la época correspondían también a la influencia de lo que Gabriel Bertrand llamó "Químicos Infinitesimales" y que otros han denominado "Abonos Catalíticos", y quise saber si los descubrimientos anunciados se referían no solamente a la Remolacha que sirvió como material para estas investigaciones, sino también si ellos cubrían otras especies de plantas, y si su importancia se refería exclusivamente a un almacenamiento de sacarosa en las raíces o si ellos podrían extenderse

a otros hidratos de carbono en especies diferentes y en localizaciones distintas con respecto al cuerpo de la planta. Además, como los vegetales ponen en reserva, antes que la sacarosa, otros azúcares de clorosíntesis cuya formación foliar es anterior a la de la sacarosa, dediqué más de un año solar a la experimental encuesta. Con la asidua colaboración de mis compañeros de trabajo en el Laboratorio: don Elías Vicente y don José M. Arias, simultáneamente y en localidades diversas los trabajos se efectuaron.

Cuando el Uruguay, haciendo honor al género humano, quiso celebrar el centenario de su independencia con un Congreso Internacional de Biología, 7-12 de octubre de 1930, y cuando a su invitación me complací en tomar parte, aunque fuese de lejos, envié como contribución mía una memoria sobre tal tema que figura en los Archivos de la Soc. de Biol. con fecha de 1931. (7)

En ellas hicimos notar: 1º—Nuestra confirmación de los trabajos de Stokloasa en cuanto a la sacarosa almacenada en las raíces por la Remolacha. 2º—Que las plantaciones de caña de azúcar irrigadas, una vez única, con soluciones de yoduro de potasio cuyas concentraciones fluctuaron entre 1|8.000 y 1|32.000 dieron un aumento de 11 %; como concentración de sacarosa en el jugo de los tallos, tomando en cuenta la mezcla de un centenar de muestras tomadas de la extremidad, del medio y de la base de las cañas, con respecto a iguales muestras tomadas de surcos alternos que sirvieron como testigos. 3º—En otras plantaciones con irrigaciones semanales efectuadas durante un año con soluciones cuyas concentraciones variaron de 1|10.000 a 1|320.000 el porcentaje de azúcar varió, indistintamente del grado de concentración de las soluciones empleadas, en 19 % en favor de las plantas tratadas; (en este caso el dosaje fué practicado después de inversión de los azúcares y debe pues tomarse como una suma de sacarosa y de glucosa). La igualdad de aumento con irrigaciones de concentración tan diversa, la atribuimos a las lluvias que lavarón gran parte de las irrigaciones. 4º—Eras de Rábanos, (Rosés-bout-blanc), fueron irrigadas con yoduro de potasio en concentración de 1|100.000, día de por medio. Como los Rábanos almacenan, no sacarosa como las Remolachas, sino glucosa, teníamos un ejemplo de un segundo azúcar, pero cuya localización fuese

la misma que lo que fué la del almacenamiento de sacarosa por las Remolachas, es decir, un almacenamiento radicular con variación de la constitución sacarina cuya especificidad química correspondiese a la misma especie de almacenamiento foliar primitivo. El jugo, extraído por presión de los Rábanos irrigados, nos dió un promedio de 1.65 % de azúcares reductores, mientras que los testigos nos dieron 1.42; sea 16 % de aumento. 5.—En Repollos, cuya reserva sacarina foliar no corresponde exclusivamente a la glucosa sino también a la maltosa, irrigaciones similares fueron puestas en práctica; los dosajes de azúcares reductores fueron practicados con el jugo, extraído por presión de la planta entera, cosechada antes de que las hojas externas declinasen en su vida. Los resultados fueron: 11,63 para los testigos, contra 15,61 para los tratados, lo que equivale a un aumento de 34 %. Indicamos, además, que los frutos que naturalmente contienen más glucosa: *Prunus avium*, con 55 %, y las Uvas, con 66 %, son a la vez los que llevan más yodo, y que el alga marina, *Laminaria saccharina*, contiene conjuntamente grandes cantidades de azúcares y de yodo.

Por la relación que guarda con nuestro problema, informamos de otro ensayo similar, en que no se pudo constatar efecto sobre el contenido de sólidos ni de grasa, de la irrigación con agua yodurada en época seca desde almácigo hasta floración, en plantas de col y batata cultivadas en suelo corriente de San José. Las determinaciones químicas fueron hechas por la Lic. Beatriz Castro Lee en el Laboratorio Químico del Instituto Nacional de Higiene en 1941. Las eras tratadas recibieron un litro de agua con un miligramo de yoduro de potasio por metro cuadrado, dos veces por semana durante dos meses. Luego se dejaron en reposo dos semanas para que se lavaran bien las plantas. En cambio sí se observó notable aumento de tamaño de las plantas, y por tanto del valor nutritivo de la cosecha en las eras tratadas, en comparación con las eras testigo, que fueron irrigadas con agua de la cañería de San José. Cuando en otro experimento se irrigaron de igual manera verdolagas (*Portulaca oleracea*), planta conocida por su alto contenido de yodo, las plantas que recibieron agua yodurada crecieron mucho mejor que sus testigos. Sea el momento de llamar la atención a las posibilidades de ventaja que puede ofrecer el salitre de Chile, no sólo

como abono nitrogenado sino como abono catalítico, por la pequeña cantidad de yodo que contenga como impureza.

Efecto del yodo sobre ciertas plantas bocígenas.—Dado que algunas grasas, como el aceite de oliva, se emplean para el tratamiento de ciertas distrofias tiroideas, y puesto que otras grasas (mantequilla en exceso) incluidas en la alimentación, provocan en Palomas hipertiroidismo con producción de una hipertrofia comparable a la de un bocio del tipo Basedow, quisimos saber qué influencia podía tener la irrigación yodurada sobre el contenido de grasas en las plantas. Como además, una alimentación exclusiva con repollos produce en conejos una hipertrofia tiroidea del tipo de bocio coloide, fueron estas plantas las que se escogieron para alimentar con ellas conejos jóvenes, y ver qué diferencias de crecimiento presentaban los que recibían repollo proveniente de tierras irrigadas con yodo, en comparación con los que los recibían cultivados en tierras no irrigadas.

Puesto que la aceleración prepuberal de crecimiento que afecta nuestra población humana tiene indudablemente que ser influenciada por el funcionamiento tiroideo, nuestro interés consistía en seguir el crecimiento de animales susceptibles de responder a determinada alimentación por formación de un bocio coloide (hipertrofia compensadora.)

Como el contenido de yodo es extremadamente variable en los repollos, según lo haya o no en la tierra en que se cultivan, y como este dato nos era desconocido, pensamos que la carencia de yodo podría ser la causa de la hipertrofia compensadora; pero queriendo eliminar el factor de carencia de otros elementos, introdujimos a la experiencia batata (camotes), ya que esta planta almacena los hidratos de carbono en los tubérculos y no en las hojas como el repollo.

Los conejos, hermanos de aproximadamente el mismo peso y de 7 semanas de edad, fueron divididos en dos lotes de 3 cada uno, que recibían como alimento, plantas yoduradas los unos, y no yoduradas los otros.

Cuadro V.—Crecimiento de conejos jóvenes alimentados con col y batata yoduradas y no yoduradas

DIAS	PESO EN GRAMOS		
	Con alimento yodurado	Con alimento no yodurado	Diferencia en favor de los testigos
0	247	240	— 7
12	353	430	+ 77
43	533	650	+ 117
71	735	800	+ 65
106	1000	1300	+ 300
127	1400	1450	+ 50

Como vemos en el cuadro V, los que comieron plantas yoduradas crecieron menos rápidamente al principio que los otros, aunque más tarde las curvas de peso tienden a identificarse. Atribuimos el fenómeno al contenido de yodo de las plantas, cuya ingestión trae reposo tiroideo. La influencia posible de las grasas queda descartada, ya que con ellas no pasó lo mismo que con los azúcares; pero el problema queda planteado para otras especies.

Esta experiencia demuestra que una alimentación suficientemente yodurada corrigió en conejos la rapidez de crecimiento prepuberal que muestran en Costa Rica, aunque deliberadamente se hubiera escogido para alimentarlos una planta reputada como bocígena para esta especie, y sin que a un aumento de grasa "tiroestimulante" pudiera imputarse un efecto neutralizante para las cualidades bocígenas del alimento, conducentes al reposo tiroideo.

El yodo y la hiperglucemia humana.—Vista la influencia del yodo en lo que se refiere al metabolismo de los azúcares en las plantas, tomando en cuenta el beneficioso resultado que los tratamientos yodurados habían producido en ciertos diabéticos, desde 1927, con la

colaboración del Dr. don Oscar Martínez, comenzamos a probar la influencia del yoduro de potasio en algunos de sus pacientes hiperglucémicos con 1,50 g. a 2,00 g. de glucosa por litro de sangre. El yoduro fué suministrado durante dos semanas por vía digestiva y a razón de 50 centigramos diarios. En muchos de los pacientes tratados la glucemia fué reducida a 1 g. por mil al cabo de este tiempo, y sin ningún otro tratamiento. Habíase invocado para explicar este beneficio un origen sifilítico de tales hiperglucemias. La rapidez de los resultados, que tanto los autores precursores como nosotros habíamos obtenido, deja pie a la duda de que tal sea la justa explicación. Por otra parte, la no coincidencia de reacciones positivas de Wassermann en estos casos acentúa la duda. Experiencias posteriores conducidas, aún en 1942, nos muestran que *no todos* los hiperglucémicos son susceptibles de beneficiarse con un tratamiento yodurado, y que tanto los Conejos como los hombres *normales* que reciben 1 centígramo de yoduro de potasio por vía intravenosa en ayunas no muestran hipoglucemia consecutiva; es decir, que a juzgar por nuestro trabajo experimental la influencia benéfica de los tratamientos yodurados en algunas hiperglucemias debe ser atribuido a perturbaciones del metabolismo del yodo en los pacientes, y como es bien sabido que tal metabolismo lo rige la glándula tiroidea, todo inclina a creer que son los pacientes que sufren de distrofias tiroideas aquellos a quienes un tratamiento beneficia, y no a los diabéticos pancreáticos o hipofisarios, sean sifilíticos o no, si su tiroidea permanece indemne. Para algunos autores bien reputados tales influencias irían ligadas a descargas de adrenalina provocadas por las secreciones tiroideas. ⁽⁸⁾

Sea esta la ocasión de consignar que nuestras creencias, robustecidas por múltiples experiencias, nos inclinan a la doctrina sustentada por muchos investigadores, de que la secreción tiroidea no es única sino doble, al menos. Estas consideraciones esperamos que las tome en cuenta el lector que siga las experiencias que más adelante describiremos.

Distribución del yodo en los alimentos, y frecuencia del bocio.
Son tan viejas las constataciones hechas en Europa de que los hípo-

tiroidismos producidos por bocios o por cretinismo corresponden a países o localidades alejadas del mar, que es la fuente del yodo, y de que el suministro de alimentos yodados, principalmente la adición *obligatoria* de yoduro de potasio a la sal de cocina, enmienda tales degeneraciones, que a la hora actual puede decirse que todos los países de la tierra están legislando en el sentido de obligar a los productores de sal a mezclarla con yoduro de potasio. Nosotros también tenemos un decreto presidencial emitido en esta administración que exige que cada tonelada de sal de cocina para la alimentación humana lleve 30 gramos de yoduro de potasio.

Nº 6

RAFAEL A. CALDERON GUARDIA
Presidente de la República

Considerando:

Que las distrofias tiroideas en el territorio nacional, son endémicas;

Que los casos de bocio que se presentan son muchos;

Que las formas avanzadas que reviste el mal así como algunas de sus secuelas, tales como el cretinismo, la sordomudez, la idiocia, la imbecilidad y el retardo mental, ponen un estigma de degeneración en los que padecen o en sus descendientes, constituyendo todo ello un factor decisivo de degeneración racial;

Que la eficacia profiláctica y relativamente curativa que tiene el "Yodo" en esta clase de padecimientos está científicamente demostrada, según la experiencia de otros países;

Oído el parecer del Instituto Nacional de Higiene; y con base en los artículos 1º y 9º de la ley Nº 52 de 12 de marzo de 1923 sobre *Protección de la Salud Pública*,

DECRETA:

Artículo 1º—A partir del 1º de octubre de 1941, el Administrador de la Cooperativa de la Sal, incorporará en forma homogénea *una onza de Yoduro de Potasio* por tonelada de sal de consumo doméstico.

Artículo 2º—La Cooperativa de la Sal conservará una cantidad de sal sin adición de *Yoduro de Potasio* que será suministrada a precio corriente a las farmacias, así como a las personas que presenten prescripción médica, para así evitar el consumo obligatorio de sal yodada en los casos en que hubiere contraindicación médica.

Dado en la Casa Presidencial.—San José, a los veinticuatro días del mes de abril de mil novecientos cuarenta y uno.

R. A. CALDERON GUARDIA

Por el Secretario de Estado en el
Despacho de Salubridad Pública y
Protección Social, el de Educación Pública,
Luis D. Tinoco h.

*

La cifra, que fué indicada por el Instituto Nacional de Higiene, es baja; bien lo sabíamos, y se encuentra más bien entre las menores que otros países o estados exigen; pero si así fué indicado, ello se debe a no desear que se nos tachase de imprudentes y a dejar lugar para que nuestros inmediatos sucesores aumentaran la cifra. Desgraciadamente los intereses pecuniarios puestos en juego y que afectan a los que aquí controlan la producción salinera no han querido hacer el pequeño gasto. El decreto presidencial aún no ha sido ejecutado. Vemos en cambio que para el ganado el problema si ha sido ya resuelto con la venta de sal yodada. En otras palabras, de esta vez como en muchísimas otras, hemos tenido el dolor de ver que los problemas referentes al ganado se resuelven antes de los que conciernen a la alimentación de nuestros trabajadores, pero nadie dice ni media palabra.

Es este el momento oportuno de llamar la atención hacia el peligro que existe en no yodar la totalidad de la sal que se consume, sino sólo una parte de ella, que en algunos países se vende como *Sal Yodada de Mesa*. Cuando se recomienda la adición de determinada cantidad de yoduro de potasio a la sal, ello se hace tomando en cuenta la

cantidad máxima de sal que puede consumir un individuo, ya sea la usada en la confección de su alimento, o ya por adición después como condimento, y se dosifica entonces la yodación de tal manera que se evite la posibilidad de intoxicación por exceso de yodo en cualquier persona que consuma en su alimento una cantidad aun anormalmente grande de sal. Ahora bien, si la sal de mesa, que se adiciona para condimentar el alimento ya previamente salado en la cocina, es la que habrá de suplir la cuota diaria de yodo que debe ingerir un individuo, lógicamente la proporción de yodo que lleve esa sal tendrá que ser alta, por ser poca la cantidad de sal de mesa que se usa por día; y si llegara a usarse esta sal también en la cocina, entonces habrá peligro de yodismo; como también, si además de la sal de mesa fuertemente yodada, se usa sal de cocina también yodada. La única medida científica justa es la *yodación uniforme de toda la sal que se consume en el país*, sea de mesa o de cocina, en una proporción calculada sobre la base del consumo medio individual diario, y dejando un margen de seguridad para el caso de ingestión anormalmente grande.

El lector interesado encontrará una discusión amplia sobre la sal yodurada en una contribución del Dr. don Rafael de Buen a la revista *Salud*, I, 1943.

Para los territorios continentales, lejanos del mar, el problema principal consiste en el estudio de la distribución del yodo en los terrenos, ya que de la cuantía de su riqueza depende a la vez, no sólo la de los ríos y manantiales que suministran el agua potable, sino también la de los alimentos, ya sean estos vegetales o bien de origen animal.

Para nosotros, separados apenas pocos kilómetros de las costas, el planteo de nuestro problema es diferente, ya que la distribución de yodo depende del régimen anual de las lluvias. Cuidadosos estudios llevados a cabo en los Estados Unidos muestran que el yodo arrastrado por las lluvias en las costas del Este de ese país disminuye hasta en 1/10, cuando el lugar en que se toman las muestras se aleja ya en 100 kilómetros de las costas que recibieron las primeras lluvias ricas en yodo de origen marino, cuyos vapores se adentraron al continente impelidos por los vientos Alisios, y que las precipitaciones acuosas atmósferas recogen del aire y arrastran en su caída.

En Costa Rica, para la vertiente Atlántica el problema es menos grave, y las lluvias del Caribe, al precipitarse desde el Alto de Ochoмого hacia el Este, tienen cada vez más yodo; los habitantes de esas regiones, según nuestros cuadros indican, son los que menos padecen de distrofias tiroideas. En cambio para la vertiente del Pacífico, donde nuestra Capital está ubicada, es de gravedad alarmante la falta de yodo. El gráfico de la lámina I nos da idea de tal distribución.

Añadamos, de una vez, que *solamente trazas de yodo* fueron encontradas por don W. G. Cásseres en una determinación hecha en el residuo de 50 litros del agua de consumo que la cañería de San José nos suministra.

*

Como ejemplo de las diferencias entre el contenido de yodo en regiones donde el bocio es endémico, y en otras en que el mal no existe, vamos a citar algunas cifras que forman parte de las investigaciones que sobre tal tema emprendió el Departamento Nacional de Higiene de la República Argentina, por iniciativa de los bien renombrados biólogos: Houssay, Sordelli y Lewis. ⁽⁹⁾ En estos últimos años, cuadros similares que confirman plenamente los viejos datos que los investigadores argentinos obtuvieron, han sido recopilados por un profesor de una Universidad de los Estados Unidos y reunidos en un libro útil e interesante que la Universidad en que trabaja editó lujosamente. No podemos reproducir aquí ni sus cuadros, ni algún esquema que allí figura, pues en la portada de tal libro figura la prohibición expresa de reproducirlos. Hemos de atenernos a la drástica medida, pero para satisfacer más ampliamente al autor y a la Universidad editora, nos abstendremos también de citar sus nombres.

Veamos ahora lo que los investigadores argentinos encontraron:

En la tierra de la Provincia de Salta, donde el bocio es endémico, el yodo no pasa de 200 microgramos por kilo, mientras que en la Capital Federal su contenido fluctúa entre 1.600 a 2.800 microgramos.

En el aire y el rocío de la capital fueron encontrados 0,8 microgramos por metro cúbico, mientras que en las regiones bocígenas *nada* pudo ser determinado.

En el agua de las regiones donde el bocio es endémico, solamente 0,30 a 2 microgramos por litro se encontraron, mientras que en la Provincia de Buenos Aires tales cifras fluctuaron entre 2,2 en un solo caso, hasta 32, en otro, siendo cerca de 6 microgramos por litro lo más corriente.

En los cereales el maíz, único ejemplo que citaremos por su importancia en nuestra alimentación, dió hasta 22 microgramos por kilo en las regiones donde no hay "güechos", contra un máximo de 11 microgramos en las regiones donde el bocio sí es endémico.

Entre los vegetales que figuran en la alimentación humana, diferencias comparables fueron siempre determinadas, pero para no recargar estas cifras bástenos decir que *fueron las verdolagas las que revelaron un mayor contenido de yodo*, llegando hasta 115 microgramos por kilo en las regiones donde el bocio endémico no existe. Si hacemos hincapié en citar estos datos es por el hecho de poner tan netamente en relieve el bien que el empleo de hojas en nuestra dieta alimenticia puede proporcionarnos, y eso no sólo en cuanto al yodo se refiere sino también en cuanto a muchas otras sales minerales.

En cuanto a lo referente a los alimentos de origen animal, nos contentaremos con sólo tres ejemplos: la carne bovina, de un contenido de 45 microgramos por kilo en la Provincia de Buenos Aires baja a 10 en la región bocígena. La leche baja de 150 a 35; y los huevos, en vez de los 200 microgramos por kilo que tienen en la provincia donde el "güecho" no existe, muestran un contenido de 80 tan sólo.

Como conclusión de los datos expuestos salta a la vista que cuando el yodo falta en una región, la carencia es general en todo y para todos sus habitantes, ya sean vegetales o animales.

Veamos ahora cómo se tradujo el contenido yodado del medio ambiente en cuanto a peso y contenido en yodo de las tiroides ovinas se refiere: mientras que en la Provincia de Buenos Aires, donde el bocio no es endémico, el peso medio es de cerca de 4 gramos, en la región bocígena el peso llegó al doble; en cuanto al contenido en yodo, por 100 gramos de glándula, de más de 100 miligramos donde el bocio no radica, bajó a menos de la mitad donde la endemia existe. En tiroides hipertrofiadas el contenido centesimal de yodo es mucho menor,

pero por compensación el contenido absoluto en la glándula entera es igual al de glándulas normales.

Todas estas constataciones, lo mismo que las referentes a las gallinas de las regiones bocígenas, se refieren a especies animales que como necesidad orgánica consumen agua, mientras que las nuestras, ya citadas, ⁽⁵⁾ conciernen a roedores que nunca beben.

Sobre los beneficios que ha traído en los diversos países el empleo de sal yodada como método profiláctico contra el bocio y particularmente contra el cretinismo consecuente al hipotiricismo, sería tarea larga insistir sobre ello, y a la hora actual no parece que nadie lo duda.

Todas las autoridades están también de acuerdo de que el implantamiento del uso de sal yodada no implica que debamos descuidar la variedad del régimen alimenticio y procurar que alimentos de origen marino, ricos en yodo, figuren en la dieta de los habitantes alejados de las costas, y principalmente de los de las regiones situadas a notables altitudes sobre el nivel del mar, tal como es el caso para los habitantes de la altiplanicie central de nuestro país.

IV. ALIMENTOS BOCÍGENOS

Desde hace más de un siglo nuestros primitivos colonos atribuyeron la causa del bocio al consumo del agua de pozo. A este respecto vale la pena dejar constancia de que mientras en la ciudad de Cartago el agua de consumo era tomada de acequias que atravesaban la población y cuyos orígenes dependían de fuentes comprendidas en la vertiente Atlántica, en San José el empleo de agua de pozos sí constituyó la principal fuente de aprovisionamiento. Aún en la época presente se conserva en el interior de la ciudad un número de pozos bastante considerable.

Todo esto nos pareció, hasta hace poco tiempo, fruto de la imaginación popular, pero en los últimos años ha sido constatado en Africa que pueblos que tienen régimen alimenticio y costumbres comunes, presentan bocio endémico única y exclusivamente cuando el agua que consumen proviene de pozos y no del río vecino, tal por ejemplo en la región de Koumra. ⁽¹⁰⁾ Estas observaciones tienen casi tanto valor como

si se tratase de una experiencia en el hombre y como por otra parte los biólogos argentinos ya citados constataron que el agua de pozos sí contiene yodo, debemos considerar que su papel bocígeno no se debe solamente a déficit en tal elemento, sino a la presencia probable de compuestos químicos cuya naturaleza aún desconocemos.

*

Cabe recordar que Gauducheau, del Instituto Pasteur, ha observado que a pesar del gran interés que ha merecido el estudio de los alimentos de origen animal, es relativamente poco lo que se sabe de la composición química de los alimentos vegetales.

Tomando en cuenta ⁽¹⁹⁾ que tanto las Palomas que se alimentan con un exceso de mantequilla de leche, como los Conejos que se nutren exclusivamente con repollos, presentan, tiempos después, una hipertrofia tiroidea (como ya lo hicimos notar en párrafos anteriores, referentes a la influencia del yodo sobre el contenido graso de las plantas), y ⁽²⁰⁾ que la ingestión de aceite de oliva y aún de grasa proveniente de tortugas marinas han sido empleadas con éxito en el tratamiento de pacientes portadores de bocios toxígenos, instituímos una serie de experiencias para determinar qué influencia tenía en los cobayos la inyección de ciertos aceites de origen vegetal, y para ello tomamos a la vez el aceite de oliva y los extraídos de la pulpa de aguacate, bondadosamente preparados por W. G. Cásseres, Director del Laboratorio de Alimentos de nuestro Instituto Nacional de Higiene. Se escogió el aceite de aguacate por sus supuestas propiedades afrodisíacas, pero la experiencia mostró que carecía de propiedades gonadoestimulantes para conejas impúberes de 900-1000 gramos.

*

Sinergia de los aceites con la tiroestimulina hipofisaria.—Desde que Aron y Loeb, en 1930, trabajando independientemente, descubrieron la tiroestimulina hipofisaria y constataron que los cobayos de menos de 200 gramos tienen la tiroides todavía en reposo funcional,

tales Roedores han servido como excelente material de experiencia para constatar en ellos histológicamente las influencias tireoestimulantes de sustancias diversas, y como es difícil separar las influencias que se ejercen sobre la tiroides, directamente, de las influencias ejercidas por intermedio de las secreciones hipofisarias, en experiencias que luego describiremos pudimos disociar unas de otras. Por ahora nos contentaremos con describir los resultados, sin considerar sus mecanismos.

Por vía parentérica: No pudiendo hacer a los cobayos ingerir cantidades apreciables de aceites, y no contando sino con un corto tiempo de la vida en que tales animales presentan su tiroides en reposo funcional, recurrimos a la inyección simultánea de aceite, 1 cc. por vía subcutánea, durante 3 días, y de una cantidad determinada de secreción tireoestimulante, que fué inyectada el segundo día, cloroformizando para su muerte los cuilos en experiencia unas 40 horas después de la inyección de hormona hipofisaria. Al mismo tiempo otros cobayos, que debían servir como testigos en cada caso, recibieron tan sólo la tireoestimulina. (El producto empleado fué suministrado gratuitamente para nuestras experiencias por la Casa Schering, a la cual agradecemos su colaboración.)

Los cobayos que recibieron el aceite de oliva junto con la tireoestimulina revelaron una sinergia manifiesta en cuanto a su acción, pero ésta fué de mucha mayor cuantía en los cuilos que recibieron, en vez de aceite de oliva, aceite de Aguacate (*persea gratissima*). En lugar de descripciones molestas de seguir, enviamos al lector a la observación de las microfotografías de la lámina II.

Lámina II.—Cortes histológicos de tiroides de cobayos de 200 g. inyectados con tireoestimulina, sola y junto con aceites vegetales.

Fig. 1: Tireoestimulina con aceite de oliva. Epitelio alto, formado por células cúbicas. Vesículas plegadas, coloide granulada, vacuolada, y poco teñida por la eosina. Hiperactividad glandular.

Fig. 2: La misma, en mayor aumento.

Figs. 3 y 4: Testigo, que recibió sólo tireoestimulina. Hiperactividad, pero no tan marcada como en las Figs. 1 y 2. Las vesículas no están tan comprimidas, y su coloide es más densa.

Figs. 5 y 6: Tiroestimulina con aceite de Aguacate. 3 inyecciones de aceite de Aguacate, y junto con la segunda, tiroestimulina además. Hiperactividad muy marcada. Epitelio muy alto, vesículas muy comprimidas, y extensa vacuolación de la coloide. La cantidad de tiroestimulina usada en cada uno de estos tres casos fué la misma: 100 unidades.

Por ingestión oral: Ya previamente, cuando se ensayaba el supuesto "poder afrodisíaco" del aguacate en conejas, encontramos que estos animales no comen voluntariamente tal fruto. Los cobayos, por lo contrario, lo consumen con avidez, lo que nos facilitó el estudio de los efectos que sobre la tiroides produce la ingestión oral de aguacate, sin que los animales recibieran ningún otro tratamiento. Las figuras (1) y (2) de la lámina III muestran la hiperactividad tiroidea producida por ingestión *ad libitum* de pulpa de aguacate durante 5 días, y las figuras (3) y (4) demuestran que tal régimen, prolongado 20 días, produce una hiperactividad tiroidea más marcada aún que la producida por inyección de unas 70 unidades de tiroestimulina. No hay alteraciones notables en los otros órganos.

Lámina III.—Tiroides de cobayo después de ingerir pulpa de aguacate *ad libitum*.

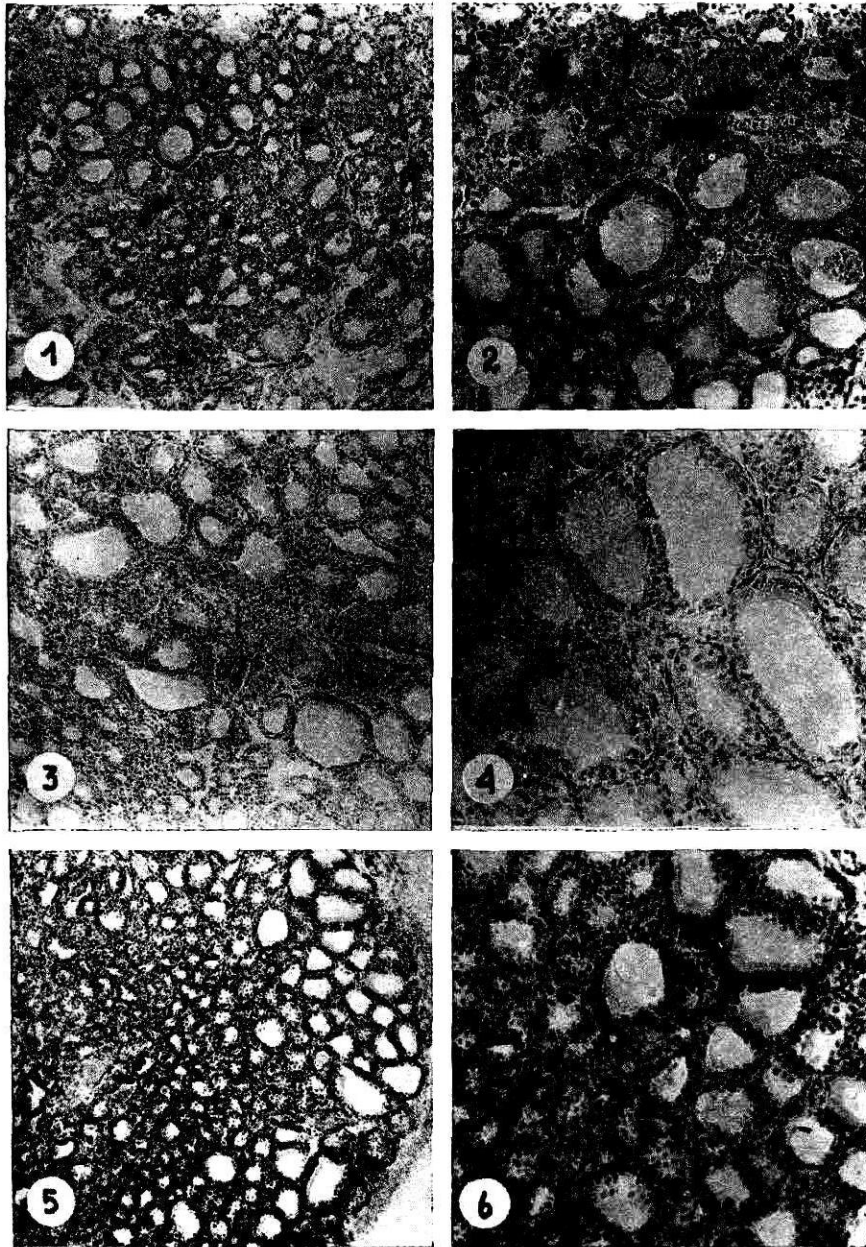
Figs. 1 y 2: Hiperactividad producida por ingestión durante 5 días. Se notan ya pequeñas hemorragias.

Figs. 3 y 4: Hiperactividad producida por ingestión durante 20 días. Hay hemorragias extensas y generalizadas, y zonas exclusivamente parenquimatosas.

Los extractos perséicos no grasos.—Vistos los anteriores resultados, pareció interesante investigar si el efecto tiroestimulante del aguacate es atribuible sólo a sus constituyentes oleosos, o si entran en juego también diastasas, glucósidos, u otros compuestos perséicos no grasos. Al efecto se preparó un extracto de la pulpa con igual volumen de alcohol al 25 %, obteniéndose una sustancia que inyectada al cobayo lo mata con hemorragia y digestión de la tiroides y de otras partes del cuerpo. Se trata, como lo comprobaron las experiencias in

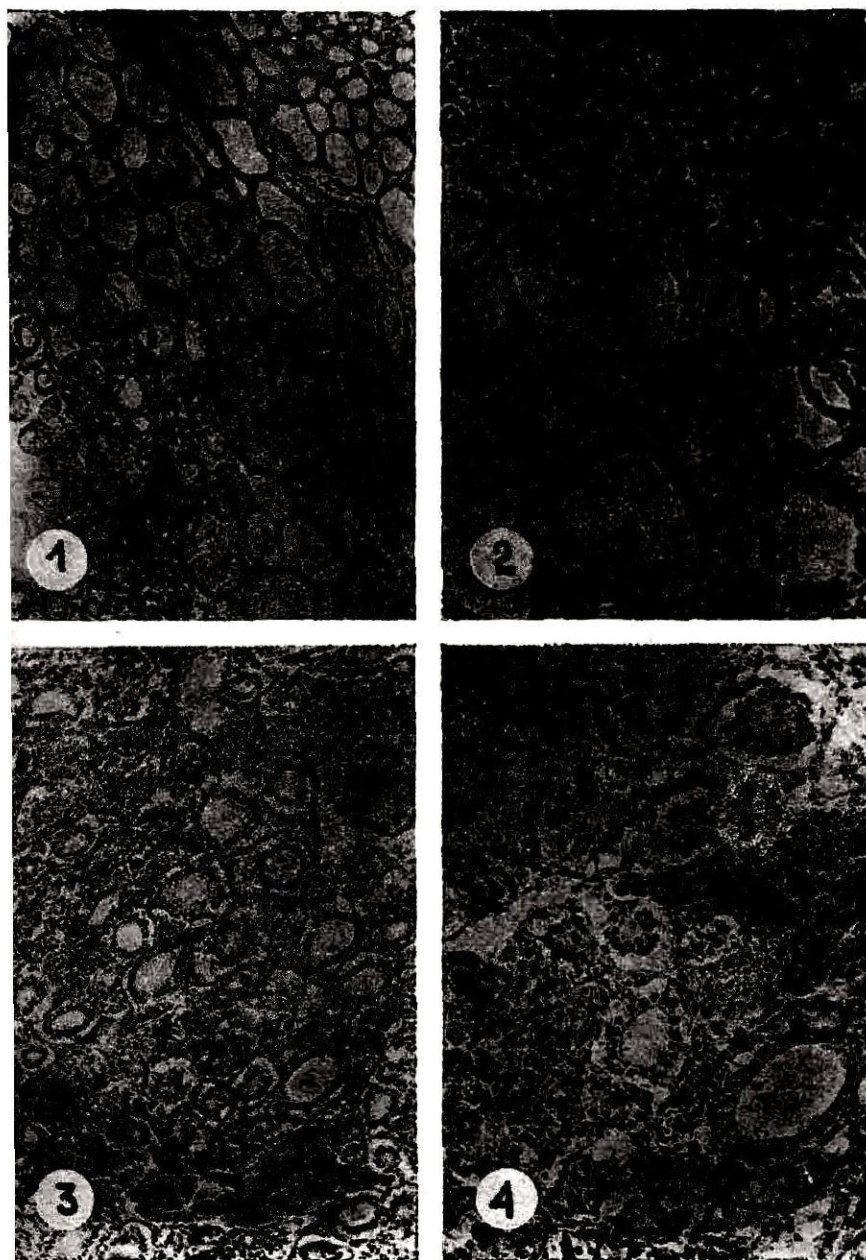
vitro, de una diastasa proteolítica muy activa, pues el efecto histolítico es casi como si se hubiera inyectado papáina, bromelina, o veneno de víbora. También hicimos el ensayo de inyectar en cobayos un extracto acuoso de la pulpa de aguacate, y además una solución acuosa del alcohol hepta-hidroxílico perseitol, extraíble de la semilla o de la pulpa con alcohol al 80 %. En las figs. (1) y (2) de la lámina IV se observa la tiroides todavía en reposo después de haber recibido el cobayo 0.03 g. del extracto acuoso de aguacate total, y en las figuras (3) y (4) un estado semejante de reposo en la tiroides del animal que recibió 0.03 g. de perseitol. En ambos casos observamos el epitelio vesicular aplastado, y las vesículas llenas de coloide espesa y bien teñida. Hay que descartar, pues, la influencia tireoestimulante de las sustancias perséicas no grasas, y atribuir a su constituyentes oleosos la acción tireoestimulante de la fruta.

Lámira II.



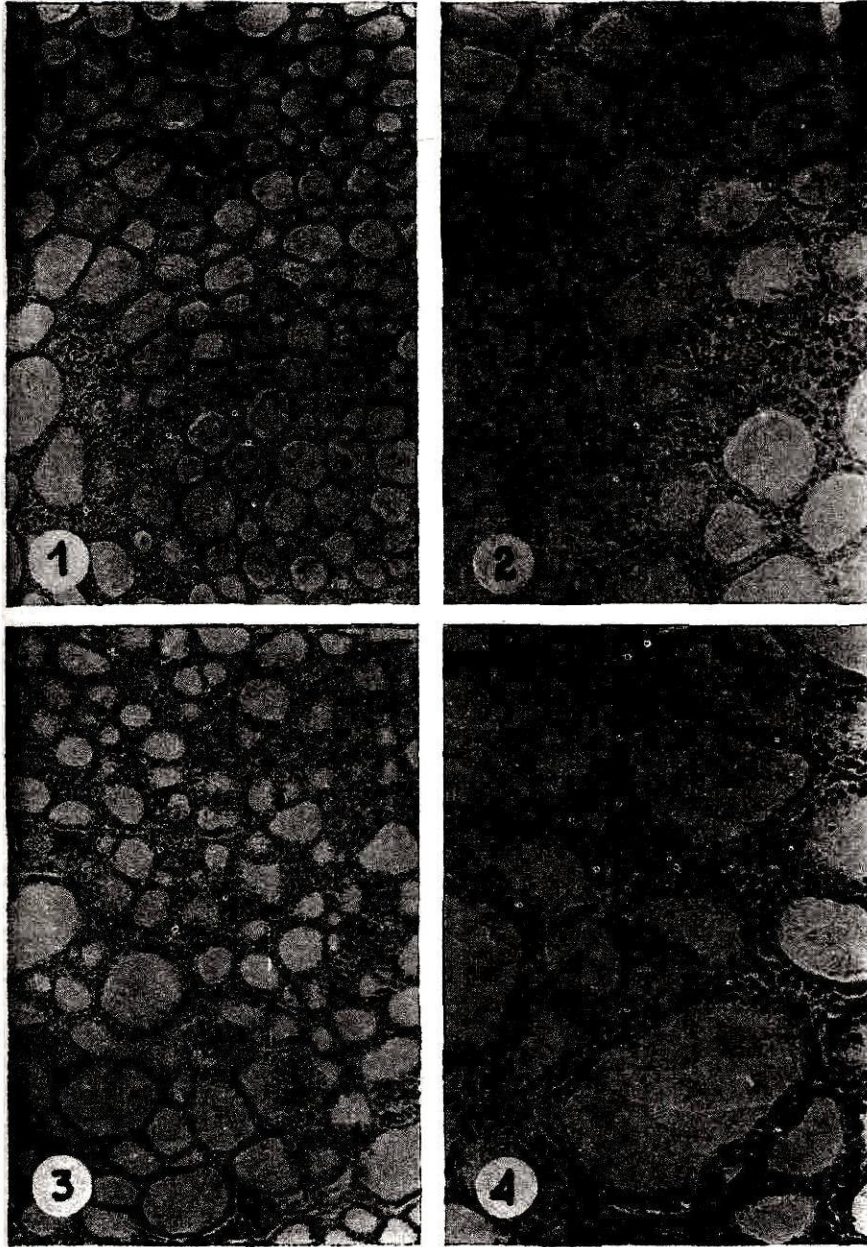
Sinergia de aceites y tireoestimulina. (Véase descripción en pág. 32.)

Lámina III.



Acción tireoestimulante del aguacate por vía oral. (Véase pág. 33.)

Lámina IV.



Inactividad de los extractos acuosos perseicos y del perseitol. (Véase pág. 34.)

PARTE SEGUNDA

LAS REACCIONES SOMATICAS ANTIGLANDULARES

Desde hace muchos años, a través de diversas investigaciones que oportunamente se han ido publicando, hemos venido desarrollando un concepto que sirva para explicar el mecanismo que rige las acciones recíprocas entre las glándulas endocrinas y la constitución inmunológica de los organismos vivientes. Especialmente en nuestro libro *Vaccination Contre la Sénescence Précoce* ⁽¹¹⁾, hemos tratado de sintetizar dicho concepto, cuyos rasgos generales exponemos brevemente a continuación, pues servirán de pauta para la interpretación de las exposiciones referentes a funcionamiento tiroideo que habremos de consignar en el resto de la presente Memoria.

Como es sabido, las glándulas endocrinas actúan sobre sus respectivos órganos receptores, (entre los que se cuentan también las otras glándulas del sistema endocrino), cada una mediante las sustancias o complejos químicos que secreta. Cada órgano receptor reacciona a su vez de manera específica como respuesta al estímulo químico que recibe por medio del torrente sanguíneo, pero al mismo tiempo se obtiene en el organismo otra respuesta de carácter inmunitario, formándose cuerpos antagónicos a la sustancia química en cuestión, o bien a la totalidad de la glándula emisora. Es nuestra creencia que en la formación de estos anticuerpos la hormona actúa de por sí como antígeno incompleto, o *hapteno*, cuyo vector sería la materia protéica del plasma, ya que la excreción natural de toda glándula endocrina jamás es la hormona químicamente pura, sino que ésta va unida a sustancias protéicas provenientes del metabolismo celular de la glándula misma, y por eso en nuestras publicaciones siempre hemos hablado de reacción

somática anti-glándula-endocrina, y no de antihormonas, difiriendo así completamente del concepto de Collip y su escuela. Más adelante habremos de ver la base experimental sobre la cual reposa nuestra hipótesis. Siendo éste sin embargo un punto que es actualmente muy discutido entre endocrinólogos, recomendamos al lector interesado la consulta de la cita bibliográfica N^o 12, donde encontrará una exposición del estado actual de la discusión.

Según nuestro concepto, el efecto neto de la progresiva acumulación en la sangre de cuerpos antagónicos a determinada glándula o conjunto de ellas, sería la gradual supresión de su actividad. Es así cómo nos explicamos el ciclismo observable en la actividad de cada glándula, que primero va en aumento, luego se va limitando cada vez más, hasta en ciertos casos extinguirse aparentemente del todo.

Tal ciclismo glandular es responsable de la demarcación de los períodos vitales, como infancia, pubertad, madurez, y senectud, en cada uno de los cuales predomina la actividad de cierta glándula endocrina o de determinado grupo de ellas. En el transcurso de la vida de un organismo no se trata, pues, del avance de una sola senectud, sino de una serie de "senectudes parciales", cuya sucesión armónica constituiría la *ortobiosis* de Metchnikoff. El concepto de *ortobiosis* postula un estado final de senectud equilibrada, que vería en la muerte algo tan justo y deseable como el sueño natural, y no una abrupta terminación de ciclos vitales todavía incompletos.

Habiendo llegado a la conclusión antes expuesta, de que el ciclismo glandular es un fenómeno fundamentalmente inmunitario, hemos ensayado diversas maneras de establecer la comprobación ulterior de nuestra tesis. Nos ocupó primeramente el estudio de las precipitinas séricas anti-glándulas-endocrinas, ya fueran ellas heteroprecipitinas, producidas por un organismo contra las glándulas de especies filogenéticamente distintas, isoprecipitinas, producidas contra las glándulas de otro individuo de la misma especie zoológica, o autoprecipitinas, producidas por determinado organismo contra sus propias glándulas. Nuestras primeras experiencias sobre isoprecipitinas fueron publicadas en *Repertorio Americano* (18 a 17) en 1928, pues no había en aquel tiempo en Costa Rica otra revista alguna que sirviera para la publicación de notas

científicas. Sea este el momento de agradecer a don Joaquín García Monge la generosidad manifestada al suplir la deficiencia. Luego siguieron otras ^(18 a 21), pero citamos especialmente nuestro trabajo con el Dr. W. Rotter ⁽²³⁾, en el que se pueden encontrar datos numéricos resumidos y detalles de la técnica experimental. Más adelante habremos de extractar partes de este trabajo para la ilustración de nuestro argumento sobre tiroides.

En la presente Memoria deseamos complementar la evidencia ya obtenida mediante el estudio de precipitinas, con experimentos *in vivo* referentes especialmente al ciclismo inmunitario de la glándula tiroides. Dividiremos la exposición en dos capítulos dedicados a sueros y extractos glandulares experimentados en animales, y otro dedicado a sueros humanos patológicos.

SUEROS EXPERIMENTALES

Obtención de sueros antiglandulares específicos.—Está todavía en discusión entre endocrinólogos la posibilidad de obtener sueros específicos contra determinados órganos, sin que se trate de otra especificidad, tal como la zoológica. Para explicar el efecto de las “antihormonas” muchos autores creen que éstas sean anticuerpos corrientes, cuya especificidad va ligada a la especie zoológica de la cual proviene el extracto glandular que sirvió como antígeno, ya que las hormonas purificadas o las sintéticas no producen antihormonas. Otros autores ⁽²²⁾ sí encuentran que la hormona puede ocasionar la producción de cuerpos antagónicos contra ella, así provenga de una especie diferente al extracto glandular que se inyecte; y como nosotros, en varias experiencias que luego se describirán, empleamos un suero antitiroides, quisimos aportar una prueba efectiva de la realidad de producción de sustancias antihormónicas desligadas de toda especificidad zoológica. Con este objeto recurrimos a la inmunización pasiva de gallinas adultas, cuya tiroides está en actividad normal.

Se preparó un suero antitiroides, hiperinmunizando un conejo con inyecciones de tiroidina Parke-Davis, que es un extracto de ti-

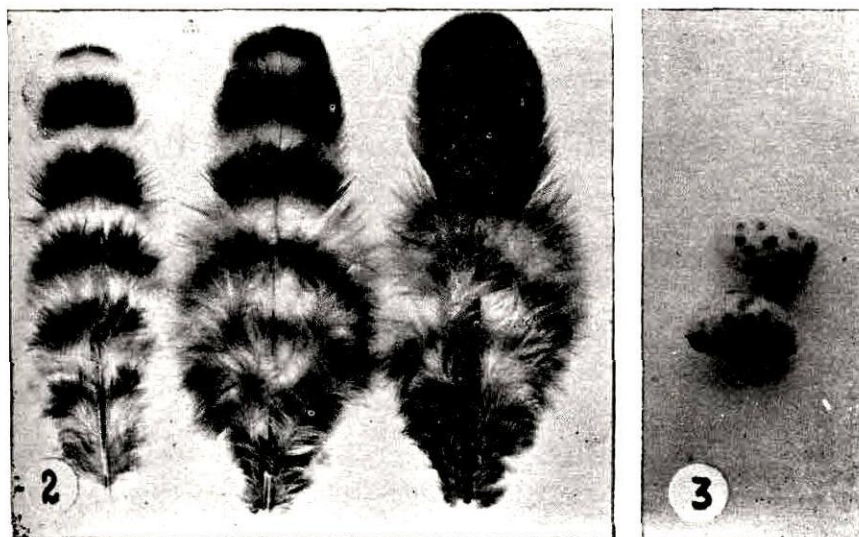
roides bovina. Se preparó igualmente otro suero antitireoestimulina, hiperinmunizado un conejo con tireostimulina hipofisaria Schering. Cabe observar que en todos los experimentos detallados en la presente Memoria se usó tiroidina de un solo lote y tireoestimulina de un solo lote.

Jousselin (24), Krizenecky (25) y Polhadsky (26) han publicado experimentos que establecen, que la secreción tiroidea promueve el renuevo y blanqueo del plumaje en gallinas. Sainton, Simonnet, y Barbé (27), repitiendo los citados experimentos en gallinas con tiroides normales humanas por vía oral o parentérica, obtuvieron resultados similares, y también cuando las tiroides humanas ingeridas por las gallinas fueron de casos de enfermedad de Basedow; pero cuando las aves fueron alimentadas con tiroides de casos de bocio coloide no hay nada que observar, ni aun con grandes cantidades de la glándula.

Con el objeto de ensayar nuestros sueros antitiroides y antitireoestimulina, obtenidos experimentalmente en conejos, escogimos gallinas de la variedad Barred Plymouth Rock, bondadosamente puestas a nuestra disposición en la granja avícola del Asilo Chapuí por el Dr. Chacón Paut, su Director, a quien agradecemos profundamente la generosidad. Todas las gallinas estaban en plena época de postura. Se arrancó de cada una un puñado de plumas, y se dividió el lote en dos grupos, uno que se inyectó con el suero antitiroides, y el otro, como testigo, con el suero antitireoestimulina. Según Collip y Anderson (28), el suero antitireotrópico no impide la acción de la tiroxina, y por eso fué tomado como testigo. En ambos casos se inyectaron 14 cc. de suero en 5 inyecciones, una cada semana. Aquí no se trata, pues, de especificidad zoológica, ya que la glándula de bovino fué inyectada en roedor, y el suero de roedor en ave.

Los resultados son observables en la lámina V. En la figura 1 observamos a la derecha la retardación y ennegrecimiento en el renuevo de plumaje en la gallina parcialmente desplumada y luego inyectada con suero antitiroides, y a la izquierda el renuevo con modificaciones poco netas en la gallina similarmente tratada, pero usando suero antitireoestimulina. En la figura 2 vemos plumas de estas gallinas: a la derecha la tratada con suero antitiroides, predominando las franjas negras; en el centro una pluma testigo, de la región no desplumada de

Lámina V.



Influencia del suero antitiróideo sobre el plumaje en gallinas y del suero antiovario en conejos. (Véanse pags. 38 y 39.)

Lámina VI.



Retardo del emplumamiento por suero antitiróideo. (Véase pág. 39.)

la misma gallina; y a la izquierda una pluma algo más pequeña y tal vez menos negra, proveniente de la gallina tratada con suero antitireoestimulina. En el suero antitiroides se trata pues, de un cuerpo que actúa contra la secreción tiroidea de la gallina, dado que en este caso, a diferencia del de los cobayos de 200 gramos que adelante veremos, la tiroides está en pleno funcionamiento.

El ensayo se repitió, usando en vez de gallinas Plymouth Rock, pollos Rhode Island Red, todos de la misma edad. Los resultados pueden observarse en la lámina VI: en la figura 1, retardación del renuevo de plumaje en el pollo inyectado con suero antitiroides, y no retardación en el testigo tratado con suero antitireoestimulina, en la figura 2.

Por la utilidad que pudiera tener para un futuro investigador, y a manera de momentánea digresión, relataremos que, habiendo observado con alguna frecuencia zopilotes con parches de plumas blancas, pensamos en las experiencias de Simonnet antes mencionadas, (por alimentarse el zopilote de carroña) y en las nuestras propias, consistentes en alimentar moscas del género *Sarcophaga* ⁽²⁹⁾, con diversos tejidos glandulares. Decidimos entonces alimentar zopilotes cautivos con tiroides de buey. Largo tiempo se mantuvieron los zopilotes con este régimen, sin que se notara la más leve señal de emblanquecimiento de su plumaje en las regiones desplumadas de antenano. No nos aventuramos a dar explicación del hecho, sino que nos limitaremos a señalar que los zopilotes poseen jugos gástricos de formidable poder diastásico.

Propiedad estimulante de los sueros antiglandulares.—Con otros sueros antiglandulares hemos obtenido resultados que sumariamente indicaremos. La principal constatación es el hecho de que los sueros de animales hiperinmunizados con glándulas de otra especie al ser inyectados actúan en los animales receptores de la misma manera que las estimulinas hipofisarias específicas. Como ejemplo citemos el efecto obtenido en conejas: Con ovarios de coneja no grávida se hiperinmunizaron cobayos, y luego este suero, inyectado en una coneja impúber de 900 a 1000 gramos provoca la ovulación, con abundantes foliculos hemorrágicos como puede verse en la lámina V, figura 3. (Se esco-

gieron cobayos para la hiperinmunización por pertenecer éstos al grupo de animales que no producen sueros heterogénicos.)

Otro grupo de experimentos fué hecho tratando cobayos de manera análoga, pero con suero antitiroides. De la publicación que hicimos con el Dr. W. Rotter ⁽³⁰⁾ sobre estas experiencias, reproducimos las partes pertinentes para la presente exposición, lo mismo que microfotografías que allí se usaron.

La primera experiencia consistió en un tratamiento intenso de corta duración. Un cobayo de 100 gramos recibe 4,5 cc. de suero leporino antitiroides en el lapso de 3 días; 1 cc. al primer día y 1,5 cc. los otros dos días. Se sacrifica el animal 24 horas después de la última inyección. En la lámina VII, figura 1, el cuadro histológico de la tiroides muestra hiperfuncionamiento, tal y como si el cobayo hubiese recibido hormona tireotrópica. Se observa un epitelio alto y folículos relativamente pequeños que contienen coloide diluída y poco coloreada por la eosina. Esta hiperactividad de la tiroides de los cobayos infantiles tratados por suero antitiroides puede explicarse de dos maneras: sea por excitación directa, o sea por intermedio de la hipófisis, que en este último caso habría secretado mayor cantidad de estimulina tireotrópica. Es necesario recordar que en cobayos de esta edad, y (como últimamente se ha constatado) en pollos de 1 día de salidos del huevo, la tiroides está en reposo, y vemos por tanto una respuesta diferente de la obtenida en gallinas adultas.

Inversión de resultados obtenible con tratamiento espaciado.--

La segunda experiencia consistió en un tratamiento a largos intervalos. En varias otras publicaciones anteriores ⁽¹¹⁾ relatamos la inversión de los resultados primitivos cuando se usan intervalos largos entre inyecciones en vez de cortos. Si el cobayo recibe la misma cantidad de suero antitiroides, pero en inyecciones separadas una de otra por intervalos de 10 días, ya el cuadro histológico es totalmente opuesto al anterior. Los folículos están dilatados y llenos de coloide espesa e intensamente coloreada por la eosina. El epitelio se muestra acentuadamente bajo: es decir, estamos en presencia del cuadro histológico típico de hipofuncionamiento tiróideo. (Lámina VII, figura 2) En este caso

creemos que el hipofuncionamiento tiroideo se debe a la formación de anticuerpos, sea contra la función citotóxica del suero antitiroideo, o sea contra el exceso de estimulina tireotrópica circulante del propio animal; es decir, en el primer caso, formación de anti-anticuerpos o en el segundo, formación de auto-anticuerpos. En cualquier caso las modificaciones observadas parecen estar estrechamente ligadas a fenómenos inmunitarios, ya contra las células mismas de las glándulas endocrinas o ya contra sus secreciones hormonales.

Tratamientos mixtos.—El tercer experimento de esta serie consistió en inyectar primero el suero antitiroides y luego tireoestimulina.

(a) Un cobayo macho de 100 gramos recibe a intervalos de una semana 0,5 - 0,5 - 1,0 y 1,0 cc. del suero antitiroides, y 6 días después, 200 unidades de tireoestimulina Schering-Kahlbaum. Histológicamente se observa el cuadro clásico de hiperactividad tiroidea, obtenible por inyección de tireoestimulina; pero la tiroides de nuestro animal contiene menos coloide, especialmente en las partes periféricas de la glándula; comparada con la tiroides de un testigo de igual edad que recibió sólo la tireoestimulina. En este caso el suero antitiroides funciona en sinergia con la estimulina, ya que produce mayor actividad tiroidea que la observable en el testigo.

b) Un cobayo hembra de 100 gramos recibe a intervalos de una semana 0,5 - 0,5 - 1,0 1,0 y 1,3 cc. de suero antitiroides (las últimas dos inyecciones a 4 días de intervalo), y 6 días después, 300 unidades de tireoestimulina. Se sacrifica 48 horas después. Se acentúa los fenómenos descritos en (a). Es mayor que antes la diferencia entre el contenido de coloide en la tiroides del animal tratado con suero antitiroides, y el de la tiroides del testigo.

(c) Un cobayo macho de 100 gramos recibe 6,8 cc. de suero antitiroides, repartido en 6 inyecciones separadas por 7 días una de otra, luego 250 unidades de tireoestimulina, y 48 horas después se sacrifica. En este caso la tiroides del cobayo contiene más coloide que el testigo y que las tiroides de los casos (a) y (b), a pesar de que recibió mayor cantidad de tireoestimulina que en (a). Esto se explica si consideramos que este cobayo, tratado con suero antitiroides por largo tiempo,

comienza ya a formar anticuerpos contra dicho suero, y ya no existe por lo tanto sinergia entre el suero citotóxico y la tireoestimulina; más bien la glándula parece estar menos sensible a la excitación por la estimulina.

Producción de bocios experimentales.—En el cuarto experimento se alternaron las inyecciones de suero antitiroides y tireoestimulina.

(a) Un cobayo de 100 gramos recibe 1 cc. semanal del suero antitiroides, y 4 días después de cada una de estas inyecciones, 200 unidades de tireoestimulina. El tratamiento se prolonga por 5 semanas, al cabo de las cuales el animal pesa 240 gramos. Se sacrifica 48 horas después, y se encuentra un cuadro histológico tiroideo distinto de los anteriores. (Lámina VII, figura 3) Aunque el epitelio está alto, como se observa en animales que han recibido tireoestimulina, los folículos son de forma muy irregular y su coloide está grandemente vacualizada y bien coloreada por la eosina. Se obtiene la impresión de que los folículos están volviendo a llenarse de coloide. Morfológicamente la glándula tiene cierta semejanza con el bocio basedowiano del hombre.

(b) Otro cobayo comenzado simultáneamente con el anterior, y que pesaba también entonces 100 gramos, se trata de igual manera, pero por 10 semanas en vez de 5. Cuando se sacrifica pesa 400 gramos y desde algún tiempo ha entrado en actividad genital. En la autopsia llama la atención un aumento muy acentuado en el volumen de la tiroides, pero histológicamente se encuentran los rasgos típicos de hipofunción; es decir, folículos muy grandes y de diferentes tamaños, llenos de coloide espesa, con epitelio bajo y aplastado. (Lámina VII, figura 4). Considerando el aumento de volumen de la glándula, junto con el cuadro histológico, se nota cierta semejanza con el bocio coloide del hombre.

Para constatar si la hipertrofia tiroidea con hipofunción, observada anteriormente, es provocable por la acción simultánea y combinada de suero antitiroides y suero antitireoestimulina, emprendimos otro ensayo con cobayos en que se inyectaron diariamente por partes iguales los dos sueros en las cantidades 0,5 - 1,0 - 1,5 - 2 cc. de cada uno, sacrificando el animal 24 horas después. El testigo se inyectó de igual manera, pero usando suero normal en vez del suero antitireoestimulina.

Los resultados pueden verse en la lámina VIII. Las figuras 1 y 2, corresponden a tiroides de cobayo inyectado simultáneamente con suero antitiroides y suero antitireoestimulina por partes iguales. Epitelio bajo, vesículas llenas, hipofunción con hipertrofia. Y las figuras 3 y 4, a tiroides de cobayo testigo inyectado simultáneamente con suero antitiroides y suero normal por partes iguales. Reposo glandular sin hipertrofia. Inmunización pasiva.

Por inyección combinada, pues, de sueros antitiroides y anticireotrópico, pero no con sueros antitiroides y normal bajo las condiciones indicadas, se puede provocar hipofunción tiroidea con hipertrofia en cobayos, o sea un estado parecido al bocio coloide humano. Anotamos estas semejanzas morfológicas sin querer prejuzgar nada con respecto a conclusiones etiológicas, considerando lo complejo del problema y lo difíciles que son tales comparaciones. En este último caso el animal ya se encuentra inmunizado contra los dos cuerpos inyectados: suero antitiroides y estimulina tireotrópica.

Rogamos al lector sin embargo que tome nota de este fenómeno, pues como veremos más adelante el suero sanguíneo de ciertos casos de bocio humano contiene un alto título, tanto de precipitinas antitiroides como de precipitinas antihipófisis, y estos sueros en experimentos *in vivo* poseen a la vez propiedades antagónicas a la secreción tiroidea y propiedades antagónicas a la tireoestimulina.

No creemos que se puedan atribuir los fenómenos observados a un efecto meramente "tóxico" del suero inyectado, pues tal suposición no bastaría para explicar la diversidad de las modificaciones observadas. Más bien creemos que se trate de reacciones inmunitarias contra la glándula y contra la estimulina hipofisaria, y que a tales reacciones es que se debe atribuir la mayor parte de los fenómenos observados.

Disociación de las manifestaciones antagónicas del suero antitiroides.—Habiendo experimentado nuestros sueros antiglandulares en aves y en mamíferos, quisimos extender su estudio a otro grupo zoológico. Es muy conocida la aceleración de la metamorfosis de los batracios a la vez que el retardo de su crecimiento, producida por administración de *tiroidina*, pero carecíamos del animal experimental por excelencia para

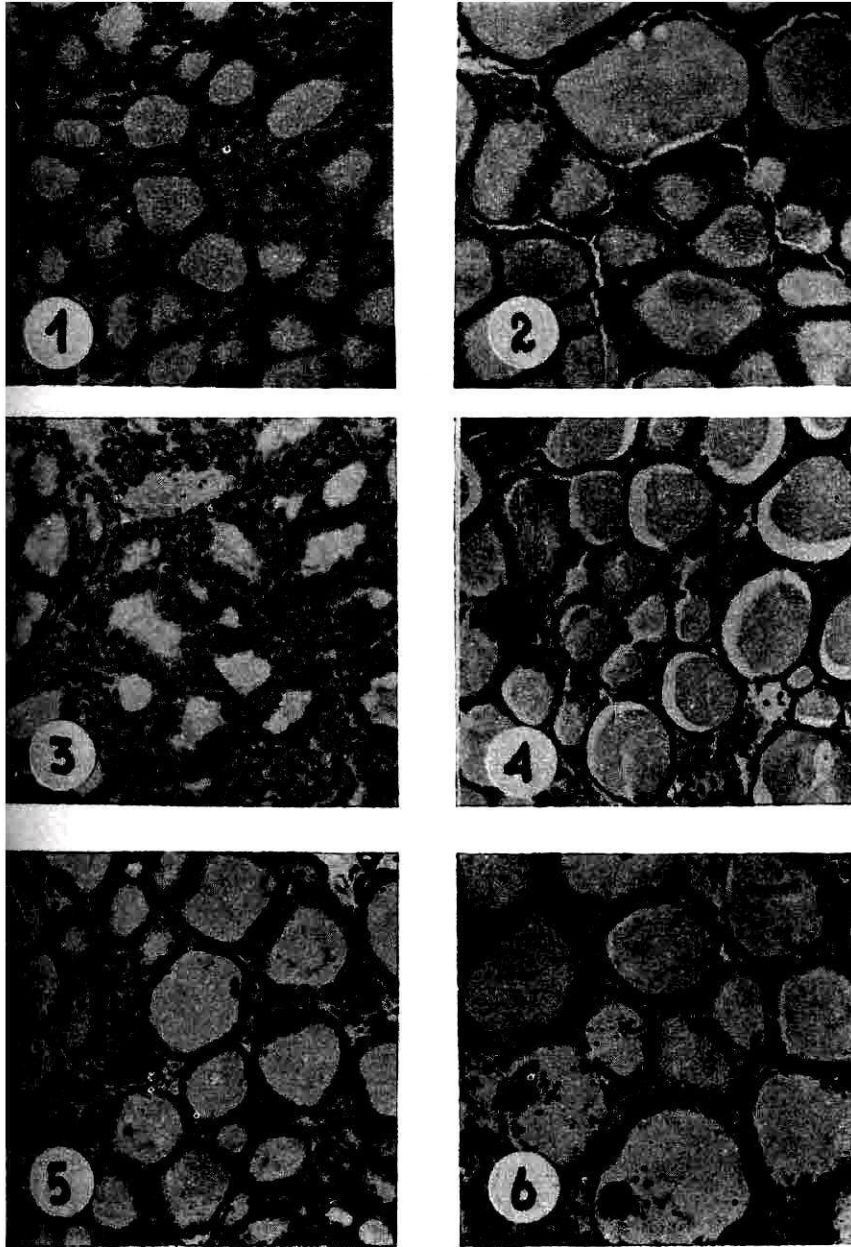
tales estudios, que es el axolotl. Por falta pues del axolotl en Costa Rica, y con algún deseo de mostrar que no siempre puede la falta de materiales imposibilitar las investigaciones biológicas, decidimos usar renacuajos.

En los alrededores de San José los renacuajos corrientes pertenecen a dos clases de Ranas, bondadosamente identificadas, a nuestra demanda, por el Dr. E. Dunn, de Haverford College, Pennsylvania. Aunque son más abundantes los de *Agalychnis sp.*, resultaron mejores para nuestros fines los de *Rana pipiens*, pues responden más netamente a los estímulos usados. Después de numerosos ensayos preliminares adoptamos para el estudio la siguiente técnica uniforme: Se escogían, siempre que fué posible, 10 renacuajos de tamaño uniforme, apenas iniciada la aparición de las patas posteriores. Se pesaban por diferencia en cristalizadores, y se ponían en un litro de agua de la cañería, marcando el recipiente para mantener en todo momento el mismo volumen. Por las mañanas se añadía al agua una cantidad uniforme (0,5 gramos) de carne molida, que se dejaba con los renacuajos 6 horas. Después del mediodía se traspasaban los renacuajos a otro recipiente con agua limpia y se añadía el suero bajo estudio. De esta manera se obtenía en primer lugar que, estando saciados de carne los renacuajos, el suero y los otros cuerpos en estudio actuaran no por vía digestiva sino por osmosis, especialmente sobre las branquias, estando diluídos en el volumen constante de un litro. Otros autores han usado como técnica experimental la alimentación de renacuajos con sueros desecados, pero hemos rechazado este plan en favor del anteriormente descrito, primero porque no se puede controlar la cantidad ingerida, segundo, porque algunos de estos sueros son tóxicos al ser ingeridos, y finalmente por la posibilidad de que los jugos digestivos del renacuajo pudieran disociar el complejo tiroides + anti-tiroides. Después de la experiencia, que se prolongó en la mayoría de casos una semana, se cloroformaba el agua y se pesaban los renacuajos muertos.

(A). Antagonismo entre suero anti-tiroides y tiroidina.—

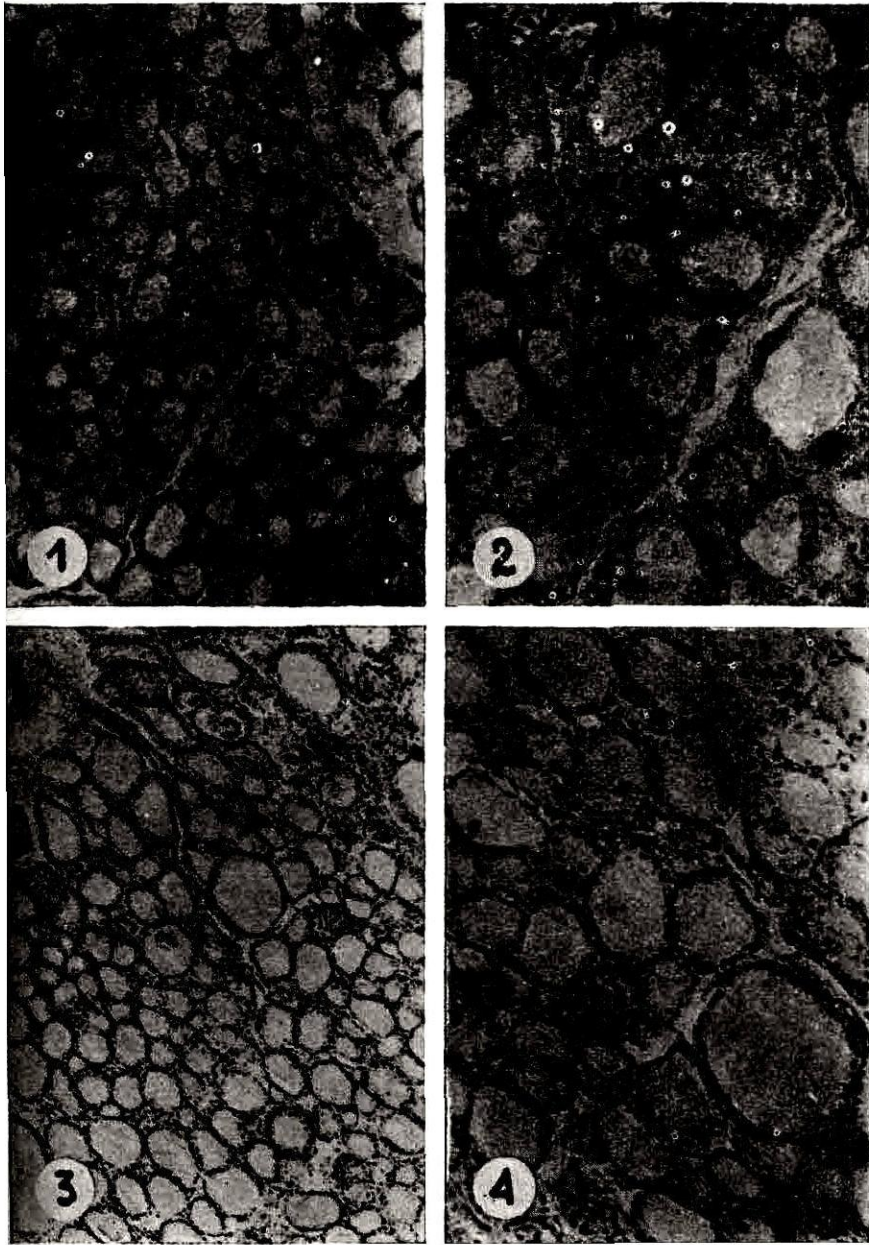
A renacuajos que pesaban en promedio 1,5 gramos al principio, se les trató adicionando al agua de la tarde un miligramo de pastilla

Lámina VII.



Suero antiroides junto con tiroestimulina en cobayos.
(Véanse páginas 40—42 y 48.)

Lámina VIII.



Suero antitiroides junto con suero antitireoestimulina en cobayos.
(Véase pág. 43.)

de tiroidina Parke-Davis, que corresponde aproximadamente a la tercera parte de su peso en glándula tiroides desecada. A otro grupo testigo de igual peso no se le añadió nada, mientras que a un tercer grupo se les añadió la misma cantidad de tiroidina, previamente incubada una hora a 37° C con 0,5 cc. de suero de conejo hiperinmunizado contra tiroides. El peso medio de los renacuajos testigos, después de la experiencia, fué de 2,87 gramos; el de los que recibieron sólo tiroidina fué de 1,10 gramos, y el de los que recibieron tiroidina incubada con suero antitiroides, 1,75 gramos. Un lote tratado con tiroidina más 0,5 cc. de suero normal de conejo, no presenta diferencia con el de tiroidina sola.

Vemos que el efecto de la tiroidina bajo las condiciones del experimento consiste en retardar el crecimiento, y aún de disminuir el peso absoluto de los renacuajos. Este efecto es morigerado por contacto con el suero antitiroides. En términos de porcentaje del peso original, los testigos aumentaron de peso en 91 %, los que recibieron la tiroidina parcialmente neutralizada por el suero antitiroides aumentaron de peso en 12 %, y los que recibieron sólo tiroidina perdieron 27 % de su peso. sea un 39 % de diferencia que debemos atribuir al efecto antagónico del suero antitiroides. En otros experimentos no se observó pérdida de peso absoluto, sino que todos los renacuajos aumentaron de peso, pero con las mismas diferencias relativas que aquí se observan.

Aron, quien descubrió con Loeb la tiroestimulina, descubrió también, usando el cobayo como animal experimental, el antagonismo entre esta estimulina hipofisaria y la secreción tiroidea. Hemos observado en renacuajos el retardo de crecimiento que produce la administración de tiroidina, y también la aparente neutralización parcial del efecto de la tiroidina por un suero antitiroides de conejo. Como es sabido sin embargo que la tiroestimulina es excretada en la orina, y que, según los autores, vendría de la sangre circulante, existía la posibilidad de que nuestra tiroidina hubiese sido neutralizada por tiroestimulina que estuviera contenida en el suero de conejo, y no por un anticuerpo elaborado contra tiroides por el conejo tratado. Ya hemos visto cómo la acción del suero antitiroides en cobayos es equivalente a la de tiroestimulina.

(B). Insensibilidad aparente de los renacuajos para tiroestimulina.—Fué necesario entonces ensayar en renacuajos el efecto de la tiroestimulina sola, y de la tiroestimulina incubada con tiroidina. Resulta que la tiroestimulina casi no ejerce efecto sobre los renacuajos cuando es adicionada al agua en que nadan, y que no se observa neutralización de la tiroidina por la tiroestimulina cuando se añade una mezcla de estas dos sustancias al agua, sino más bien ligera sinergia, o sea, un resultado contrario al que se observa en cobayos. Esta feliz diferencia de efectos en los dos tipos de animal experimental nos permite descartar la posibilidad de que la neutralización de la tiroidina hubiese sido debida a la tiroestimulina contenida en el suero de conejo.

Aprovechando la posibilidad que ofrece la experimentación en renacuajos de disociar los efectos antagónicos a tiroidina que son capaces de ejercer igualmente la tiroestimulina y un suero antitiroides, hemos procurado cada vez que ha sido posible, hacer el estudio de nuestros sueros experimentales y patológicos en ambas especies animales. Así mientras que el suero incubado con tiroestimulina, inyectado a los cobayos nos permite constatar sus propiedades antagónicas o sinérgicas para la hormona hipofisaria, ese mismo suero incubado con tiroidina, y experimentado en renacuajos, nos permite saber cuáles son sus propiedades antagónicas o sinérgicas para la hormona tiroidea, cosa que con sólo cobayos no hubiésemos podido saber.

Parece no haber duda, en vista también de los experimentos en aves y en cobayos, de que el suero antitiroides usado contiene anticuerpos específicos contra la glándula tiroides.

PEPTONAS Y LIPOIDES.—PRESERVACION Y TOXICIDAD ESPECIFICAS

Mediante los anteriores experimentos y muchos otros, queda establecido el poder antigénico de los extractos glandulares totales, aún para animales de la misma especie. Hemos hecho experiencias ⁽¹¹⁾ en que animales tratados con glándulas de propia especie mostraron aumento del título de las isoprecipitinas específicas, exactamente como si se tratara de un envejecimiento artificial.

Hemos visto también el inconveniente que constituye para ciertos estudios esta propiedad antigénica que poseen los extractos glandulares totales, ya que en un tratamiento prolongado (que es muchas veces inevitable) se obtiene la inversión completa de los resultados obtenibles en tratamiento corto. Otros inconvenientes son los fenómenos de anafilaxia, y la insensibilización progresiva que se presentan cuando hay inmunización activa.

Fué nuestro empeño entonces encontrar preparados glandulares no antigénicos pero específicamente activos; antígenos incompletos, o sea "haptenos" incapaces por sí solos de inmunizar, y que permitiesen largos tratamientos. Creemos haberlos obtenido en las peptonas. Por vía comparativa estudiamos junto con las peptonas de algunos órganos, glandulares o no, los lipoides provenientes de estos mismos órganos, ya que desde años han sido reputados como tóxicos. ⁽³¹⁾ El autor aquí citado trae nuevos aportes para estos estudios y recoge bastantes citas bibliográficas. A esa publicación remitimos el lector interesado.

Peptona de tiroides.—Experimentalmente habíamos constatado en renacuajos la actividad hormonal de una peptona de glándula tiroides, pudiéndose descartar su contenido en yodo como responsable de dicha actividad, ya que las cantidades que contiene son demasiado pequeñas. Resolvimos entonces tratar cobayos con la misma peptona, con el doble propósito de inyectar un producto tiroideo capaz de poner en reposo la tiroides de los cobayos tratados, pero incapaz de provocar la aparición de anticuerpos a los cuales pudiesen ser atribuidas las modificaciones histológicas de la tiroides; y por otra parte de ver si el reposo tiroideo primario liberaba precipitinas preexistentes en el animal, ya que de ser así, no nos hubiese sido permitido pensar en anticuerpos.

Ya que nunca han sido publicados en castellano, recogemos aquí los resultados obtenidos en colaboración con el Dr. Rotter y que figuran en el mismo trabajo a que hicimos referencia anteriormente ⁽³⁰⁾. La peptona fué obtenida sometiendo una emulsión de pulpa de tiroides de buey a digestión por papaína al 1 % en presencia de cloroformo al 1 %, durante 24 horas a 37° C. El líquido autoclavado y filtrado se desecó en

baño de agua, y el residuo se guardó en desecador para ser luego puesto en ampollas en solución al 1 %, que se esterilizaron de nuevo.

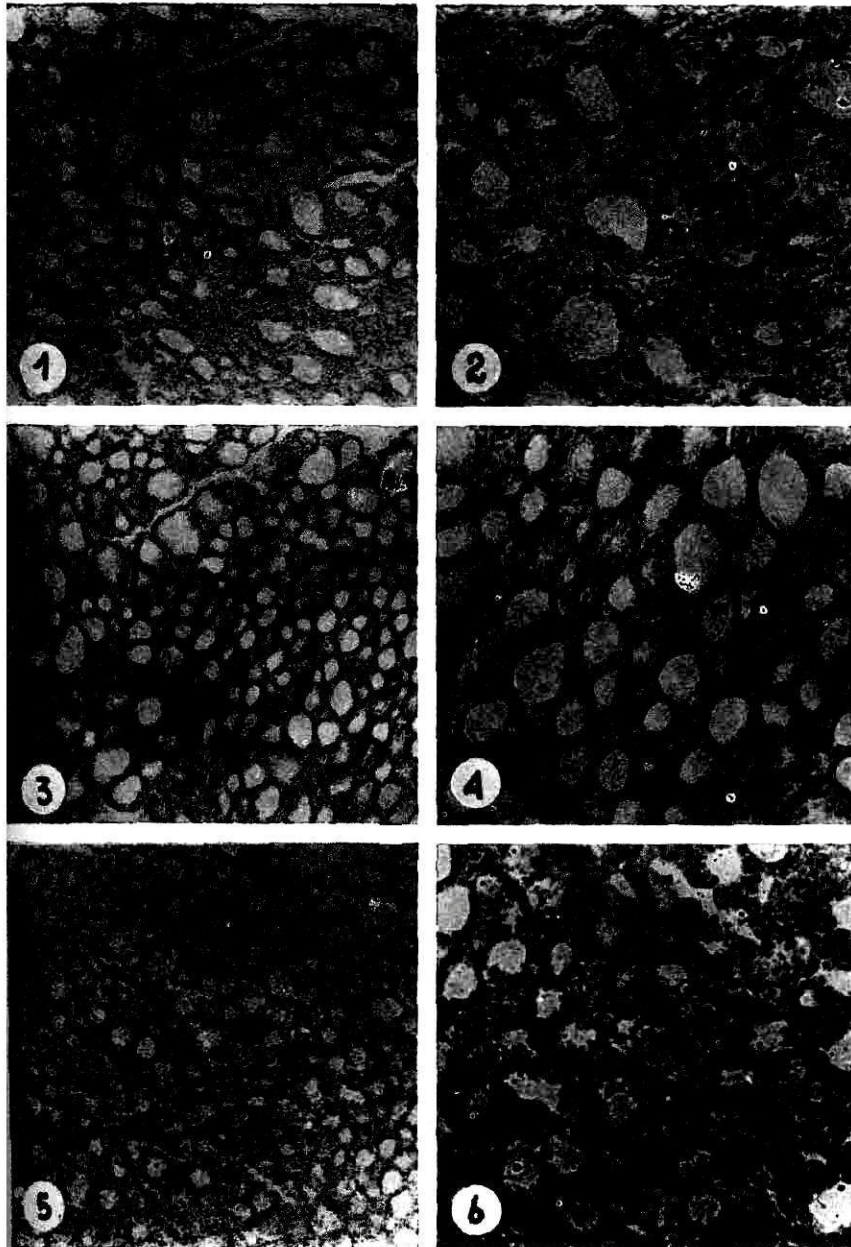
Se trataron cobayos de 250 gramos, es decir, cuando ya la tiroides está en actividad funcional, con dos inyecciones por semana de 1 cc. de peptona de tiroides al 1 %, pero como se acentuaba mucho la pérdida de peso en comparación con los testigos no tratados, se dejaron en reposo por una semana y luego se reanudaron las inyecciones a razón de sólo una por semana, durante 7 semanas.

Al cabo de este tiempo la tiroides presenta el cuadro de hipofuncionamiento, con aplastamiento de los epitelios y aumento del volumen de los folículos, que contienen coloide espesa. Este cuadro es mucho más neto si las inyecciones se prosiguen por un mes más, a razón de dos inyecciones semanales. La tiroides presenta entonces el cuadro típico de hipofuncionamiento. Lámina VII, figura 6. La figura 5 representa el testigo no tratado, cuya tiroides está en actividad normal.

Las precipitinas antitiroides de estos animales apenas si revelan un ligero aumento sobre las obtenidas en cobayos testigos. Estamos pues, en presencia del cuadro histológico de reposo glandular, como el que se obtiene cuando el animal recibe un producto de sustitución tiroidea sin intervención de anticuerpo alguno. Vemos además que el hipofuncionamiento tiroideo no es el que eleva el título de precipitinas contra la tiroides.

Peptona de testículo.—Usando la misma técnica que para la preparación de peptona de tiroides, se preparó una peptona de testículo de toro, con el fin de estudiar la especificidad de la acción de la peptona antes experimentada. En la lámina IX, figuras 1 y 2, vemos el corte histológico de tiroides de un cobayo de 200 gramos inyectado por vía subcutánea el primer día con 0.01 g. de peptona de testículo de toro, el segundo día con peptona y con tireoestimulina, y el tercer día sólo con peptona. El cuarto día fué sacrificado el animal. El epitelio está alto, las vesículas comprimidas, la coloide diluída: sea, hiperfunción. La peptona de testículo no preserva contra la acción de la tireoestimulina. Las figuras 3 y 4 de la misma lámina corresponden a la tiroides de un cobayo de 200 gramos inyectado de la misma manera con peptona de

Lámina IX.



Diversas peptonas y tireoestimulina en cobayos. (Véase pág. 48.)

tiroides y con la misma cantidad de tireoestimulina. Se ve el epitelio relativamente bajo, las vesículas llenas, y la coloide espesa: es decir, reposo; hay pues, *preservación específica por la peptona de tiroides para la tireoestimulina.*

Las figuras 5 y 6 son de tiroides de otro cobayo de 200 gramos inyectado con peptona comercial no específica "Difco" y con tireoestimulina. El epitelio está muy alto, la luz de los vesículas casi cerrada, y la coloide muy diluída: sea el tipo de hiperactividad. No hay preservación.

Cuando en cobayos hembra se empleó extracto total de lóbulo anterior de hipófisis fresca en lugar de la tireoestimulina, los resultados fueron semejantes, notándose adicionalmente, aunque no con tanta claridad como en conejas, la hiperactividad folicular ovariana, mientras que la tiroides queda preservada del estímulo hipofisario por la peptona específica.

Tanto los cobayos testigo, sin peptona alguna, como los que reciben alguna de las otras peptonas ya mencionadas, sí presentan tiroides con el cuadro histológico típico de la hiperactividad.

*

La misma peptona de testículo bovino fué ensayada en conejos jóvenes de la siguiente manera: conejos que comenzaban a comer y podían ya ser separados de la madre, fueron tratados por vía subcutánea con la peptona en diversas formas (aguda, espaciada, etc.) Los testigos fueron tratados con peptona de otros órganos, especialmente corazón, por suponer nosotros que el efecto benéfico de algunos extractos cardíacos que se usan en terapéutica se debe a sus "haptenos" que fijan sustancias antagónicas circulantes. El detalle de estas experiencias nos llevaría a campos que no corresponden a los propósitos de la presente exposición. Bástenos consignar los resultados: no se observó en los conejos tratados con peptona de testículo ni retardo de crecimiento ni retardo en la bajada de los testículos. Los tamaños de los testículos fueron similares a los de conejos hermanos de igual edad, y fueron capaces de fecundar las hembras que se colocaron con ellos, dando

crías semejantes a los que daban los testigos, a la misma época. El cuadro histológico de estos testículos, que no reproducimos aquí, es esencialmente el mismo de la lámina XII, figs. 3 y 4, o sea, aspecto normal, salvo las características de Clase.

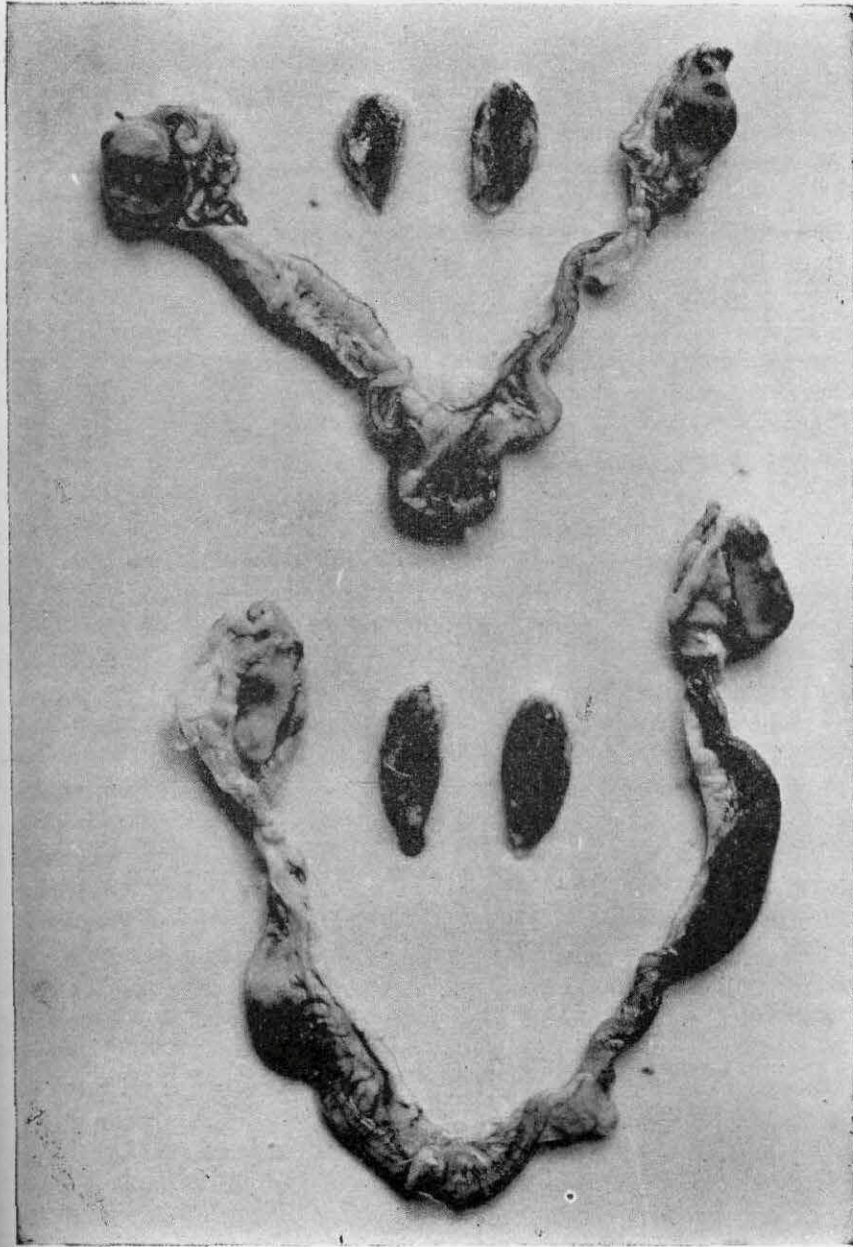
Se tomó por otra parte una serie de pollos White Leghorn de raza pura, y se trataron con peptona de testículo de gallo bajo las mismas condiciones que los conejos anteriores. De igual manera no se observó efecto alguno de la peptona de testículo sobre ellos, ni en cuanto a caracteres sexuales secundarios, ni en los tejidos espermatogénéticos.

Peptonas de ovario y de útero.—Se prepararon con la misma técnica descrita, peptonas de ovario y de útero. La de ovario fué preparada unas veces con glándulas humanas, provenientes de mujeres operadas por quistes, pero constatándose siempre por cortes histológicos que las partes empleadas fueran sanas y provistas de folículos o cuerpos amarillos. (Esto con el objeto de obtener mayor cantidad de peptona). En otras ocasiones los ovarios provenían, sea de conejas embarazadas o en reposo sexual, o bien en fase de ovulación provocada, constatándose entonces la presencia de folículos hemorrágicos.

En conejas impúberes de 900 a 1000 gramos (hermanas cada vez que fué posible), usando lóbulo anterior fresco de hipófisis bovina y peptona de ovario de coneja, y en otras conejas testigo, la hipófisis y peptona de tircides bovina, se pudo obtener, según las dosis de lóbulo anterior hipofisario que se usaran, toda la gama de efectos, desde la preservación total de ovario y útero, hasta la preservación de sólo el ovario. Resultados comparables fueron obtenidos empleando orina de mujer encinta en vez de lóbulo anterior de hipófisis. En la lámina X observamos arriba la tiroides, los ovarios y el útero de una coneja impúber de 1000 gramos tratada con lóbulo anterior hipofisario bovino fresco y peptona de ovario humano que tenía folículos abundantes y también cuerpos amarillos.

Las tiroides son gruesas, con hiperplasia y epitelio alto. Pesan cerca del doble de las que se ven abajo. Los ovarios con dos manchas hemorrágicas perifoliculares, y los úteros delgados. Es decir, doble pre-

Lámina X.



Peptona de ovario y peptona de tiroides en coneja. (Véase pág. 50.)

servación de ovario y útero por la peptona de ovario humano. En la parte inferior de la lámina aparecen las tiroides, los ovarios, y el útero de otra coneja, tratada con lóbulo anterior hipofisario y con peptona de tiroides de buey. Las tiroides están en reposo, con aspecto de hojuelas; los ovarios con numerosos folículos hemorrágicos, y el útero con notable hiperplasia. Hay pues preservación específica de las tiroides, y ninguna preservación de ovarios y útero.

En cambio, si la peptona que se usa es de útero de coneja, entonces sí hay ovulación, pero el útero queda intacto, pudiéndose observar diferencias de grado de preservación, según las dosis de lóbulo anterior hipofisario que se usan. Los resultados son visibles tanto al microscopio como a simple vista. La preservación específica que ejercen las peptonas contra las estimulinas hipofisarias no parece ser exclusiva para las secreciones endocrinas, sino que se puede extender a otros órganos. Salta a la vista la utilidad que puede derivarse de este fenómeno para tratamientos endocrinos, puesto que el empleo de peptonas viene a ser equivalente a poner fuera del cuerpo determinado órgano. Más adelante, cuando tratemos del Hombre, describiremos tratamientos terapéuticos seguidos con éxito en casos de hipertiroidismo. El mecanismo probable del fenómeno parece consistir en una mayor "avidez" que posee la peptona para fijar la estimulina, que la que posee el órgano receptor, así como mayor difusión de la peptona en la sangre. Traemos a recuerdo en esta conexión el empleo benéfico de extractos renales que preservan contra la acción de sueros nefrotóxicos (de enfermos de escarlatina, por ejemplo.)

Lipoides.—Si se trata tejido glandular endocrino con éter y luego con alcohol a los intervalos y en las cantidades que se usan para preparar el antígeno de Kahn, se obtiene un extracto graso cuyas propiedades varían, según sea su proveniencia, pero que no es capaz por sí sólo de provocar la formación de anticuerpos.

Se preparó un extracto lipóide de testículo de gallo como se ha descrito, y se ensayó en pollos White Leghorn de la misma manera que cuando se ensayó la peptona de testículo. Recordaremos que con la peptona no se observó efecto alguno. Cuando los pollos recibieron dosis

muy seguidas de los lipoides, se intoxicaron y murieron. Cuando al contrario las inyecciones fueron espaciadas, siendo testigos otros pollos iguales inyectados con lipoides de corazón, se produjeron los efectos aparentes en la lámina XI. En la figura 1 tenemos a la izquierda un pollo tratado a largo plazo con lipoides de testículo, y a la derecha su testigo, tratado con lipoides de corazón de gallos de misma raza. Ninguna diferencia observamos en los caracteres sexuales secundarios, como cresta y barbas, ni en el tiempo de su desarrollo puberal aparente.

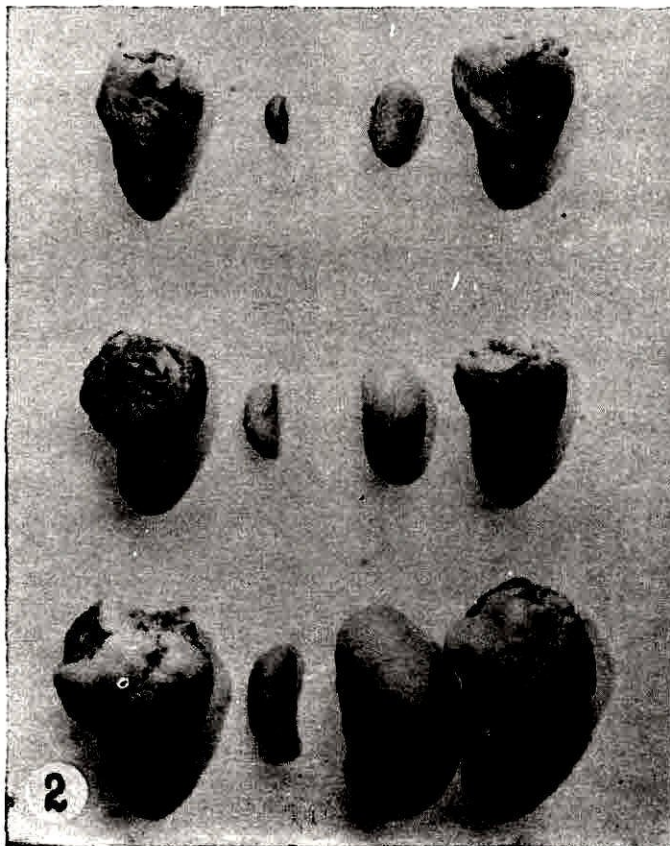
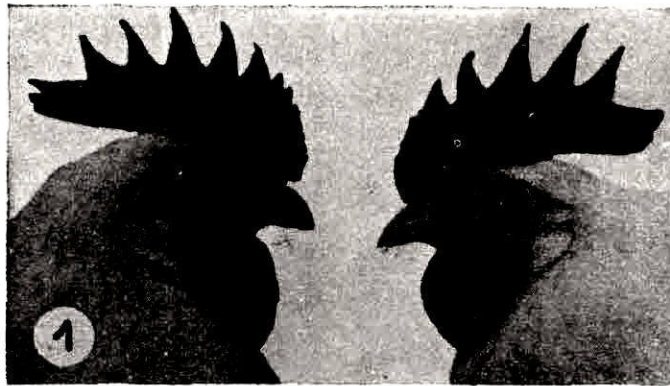
En la figura 2 aparecen corazón y testículo de pollos sacrificados de dos en dos progresivamente a medida que avanzaba el experimento: a la izquierda los tratados con lipoides de testículo, y a la derecha los testigos tratados con lipoides de corazón. En los corazones no se nota mayor diferencia entre los de la izquierda y los de la derecha; en cambio los testículos de los pollos tratados con lipoides testiculares están marcadamente atrofiados.

En la lámina XII aparecen cortes histológicos de testículos de una pareja de estos pollos. En las figuras 1 y 2 está el testículo de un pollo tratado con lipóide de testículo: el tejido intersticial está intacto, quizá favorecido, pero hay ausencia de espermatogénesis. Las figuras 3 y 4 corresponden a testículo del testigo tratado con lipóide de corazón, y muestran espermatogénesis activa, con espermatozoides visibles en paquetes en los canales seminíferos, o sea el aspecto de un testículo normal de gallo de misma edad.

En resumen, el efecto del tratamiento con lipóide de testículo es destruir la línea seminal, dejando intacta la intersticial, y por consecuencia sin afectar los caracteres sexuales secundarios. Es decir, como si los lipoides testiculares de gallo (misma especie), hubieran hecho *cirugía histológica intraorgánica selectiva*.

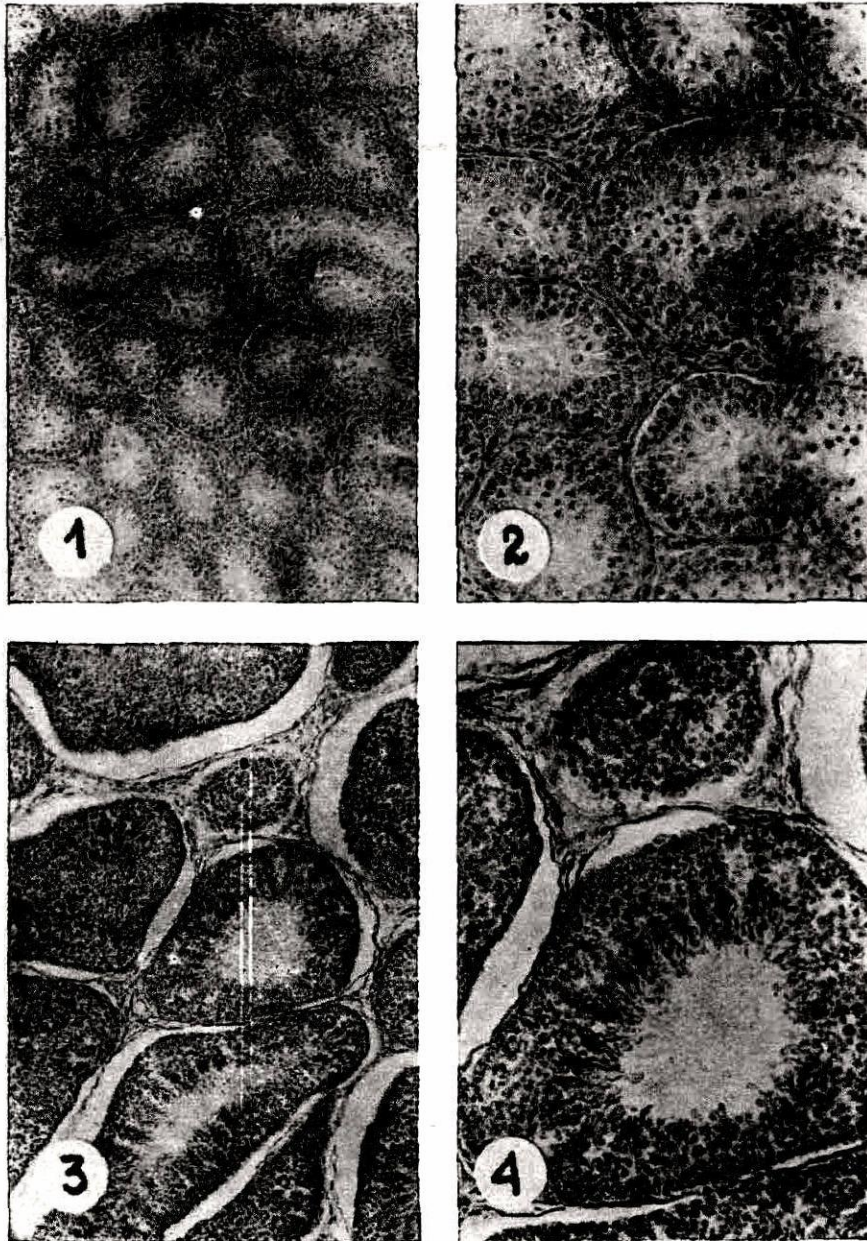
Una serie de conejos similarmente tratados con lipóide testicular de conejo o toro no mostraron efecto alguno. Quedaba por saber si se trataba del efecto de la calidad específica del lipóide, o de hipersensibilidad del ave, y para estudiar este punto se hicieron otras experiencias en pollos en que se sustituyó el lipóide de testículo de gallo por lipóide de testículo de conejo y también por lipóide de testículo de toro. Estos extractos no produjeron efecto alguno, como tampoco el lipóide de

Lámina XI.



Lipoides testiculares y cardíacos en pollos. (Véase pág. 52.)

Lámina XII.



Testículos de gallos tratados con lipoides. (Véase pág. 52.)

testículo de conejo, inyectado a conejos. ¿Podría ser que el lipóide de testículo de gallo en sí es tóxico? Inyectado el lipóide de testículo de gallo en conejos, tampoco produjo efecto alguno. Entonces de lo que se trata es de una cosa inesperada, es decir, la hipersensibilidad electiva de la línea seminal del gallo para los lipóides testiculares de su misma especie.

VI. SUEROS HUMANOS NORMALES Y PATOLÓGICOS

Sus precipitinas antiglandulares.—Como hemos dicho antes, nuestras primeras tentativas de estudio de las reacciones somáticas antiglandulares ⁽¹¹⁾ estuvieron basadas sobre el título de las precipitinas antiglandulares. En resumen de estos estudios podemos señalar los siguientes puntos: las precipitinas séricas humanas de diversas edades muestran en general, contra glándulas endocrinas de cobayo y otras especies, un aumento progresivo con la edad del sujeto, y en los casos de distrofia glandular endocrina las precipitinas reflejan el origen de la distrofia. En forma resumida aparecen en el siguiente cuadro VI los títulos de las precipitinas de sueros de diversas edades, reproducidas de nuestra publicación con el Dr. Rotter ⁽²⁸⁾:

Cuadro VI

Precipitinas antiglandulares de hombres normales en Costa Rica

Antígeno Cavia 450 g.	Niños	Niñas	Adultos	Adultas	Viejos	Viejas
Suprarrenal....	1/50.000		1/50.000		1/70.000	
Páncreas.	1/40.000		1/00.000		1/150.000	
Timos.... ..	1/50.000	1/60.000	1/90.000	1/100.000	1/200.000	1/150.000
Tiroides.....	1/50.000	1/40.000	1/75.000	1/90.000	1/100.000	1/500.000
Testículos....	1/60.000	1/30.000	1/200.000	1/100.000	1/350.000	1/250.000
Hipófisis.....	1/50.000	1/50.000	1/100.000	1/150.000	1/150.000	1/200.000

Son interesantes en relación con el anterior cuadro las precipitinas antiglandulares normales de varios animales, determinadas por nosotros ^(11, 32), puesto que las diferencias marcadas entre las de unos animales y otros de misma edad cronológica demostraban las diferentes edades fisiológicas que tenían. Llamaban la atención las precipitinas muy bajas del armadillo (*Tatusia*), comparables únicamente con las de animales poiquilotermos: en efecto se encontró que la curva de temperatura del armadillo, aun durante su actividad nocturna no se diferenciaba de la de una serpiente de cascabel.

*

Reproducimos luego, en la misma publicación, cuadros referentes a las precipitinas antiglandulares en varias distrofias tiroideas del Hombre, pero hemos de señalar de una vez el siguiente hecho, importantísimo para la buena interpretación de los fenómenos que vamos a describir: que el título absoluto de las precipitinas no está en relación directa con la hiper o hipofunción del órgano correspondiente; que puede corresponder a la hiperfunción del órgano una disminución, y a la hipofunción un aumento de las precipitinas, o viceversa. Las relaciones recíprocas entre órganos y anticuerpos pueden estar alteradas en forma tan variada que, hasta ahora no siempre es posible interpretar bien los fenómenos tratados. Además, hay que considerar que la persistencia de las precipitinas en el suero puede influenciar mucho el cuadro, pues si a la hipofunción antecede un estado de hiperfunción sus rastros pueden permanecer en el suero por cierto tiempo. Pero sí puede decirse que un cambio de los títulos relativos entre las diferentes precipitinas antiglandulares significa con seguridad una distrofia de las funciones de uno o varios órganos, pues considerando las estrechas relaciones que existen entre las glándulas endocrinas, es probable que un trastorno funcional de una de ellas repercuta también sobre otras.

Si examinamos ahora los siguientes cuadros, compañeros del anterior, podremos ver cómo se afecta el título de las precipitinas en casos de bocio coloide, adenoma tubular tiroideo, y enfermedad de Basedow.

Cuadro VII
Precipitinas anti-cavia en casos de bocio coloide

Antígeno Cavia macho 600 g.	Auto precipitinas Cavia	Bocio coloide mujer 35 años	Bocio coloide mujer 42 años	Bocio coloide mujer 30 años	Testigo mujer 24 años	Testigo mujer 40 años	Testigo mujer 60 años
Pancreas.....	1/100.000 1/75.000	1/50.000 1/200.000	1/75.000 1/150.000	1/50.000 1/100.000	1/50.000 1/100.000	1/50.000 1/75.000	1/75.000 1/75.000
Suprarrenal.....							
Tímo.....	1/200.000	1/100.000	1/100.000	1/150.000	1/100.000	1/100.000
Tiroides.....	1/75.000	1/500.000	1/75.000	1/250.000	1/75.000	1/100.000
Testículo.....	1/500.000	1/100.000	1/100.000	1/200.000	1/50.000	1/50.000	1/100.000
Hipófisis.....	1/75.000	1/500.000	1/100.000

Cuadro VIII
Precipitinas contra tiroides bovina en casos de bocio coloide

Bocio coloide mujer 49 años	Bocio coloide varón 43 años	Testigo mujer 9 años	Testigo mujer 35 años	Testigo mujer 43 años	Testigo varón 25 años	Testigo varón 41 años	Testigo varón 47 años
1/300.000	1/250.000	1/50.000	1/50.000	1/1001.000	1/50.000	1/100.000	1/50.000

De los cuadros VII y VIII resulta que las precipitinas contra tiroides normal están aumentadas, y a veces muy aumentadas, en los casos de bocio coloide, comparándolas con las de personas normales. No importa usar como antígeno las glándulas tiroides de cobayos o de bueyes. Las precipitinas antipancreáticas y antitímicas no muestran irregularidades, pero las precipitinas contra el grupo de tiroides, hipófisis, gonadas y suprarrenales muestran un aumento considerable.

Recordaremos aquí los resultados obtenidos en cobayos que fueron tratados simultáneamente con suero antitiroides y suero antitireoestimulina. La tiroides de estos cobayos presentó hipertrofia neta, pero el cuadro histológico fué el típico del hipofuncionamiento tiroideo.

Cuadro IX
Precipitinas en casos de enfermedad de Basedow y adenoma tubular de la tiroides

Antígeno Cavia Hembra 500 g.	Auto precipitinas Cavia	Morbus Basedow mujer 42 años	Adenoma tubular mujer 20 años	Testigo Mujeres adultas	Testigo Varones adultos
Suprarrenal	1:75.000	1:150.000	1:125.000	1:100.000	1:150.000
Timos.....	1:100.000	1:200.000	1:100.000	1:150.000	1:100.000
Tiroides	1:100.000	1:25.000	1:10.000	1:100.000	1:100.000
Ovario.....	1:100.000	1:150.000	1:200.000	1:150.000	1:75.000
Hipófisis.....	1:100.000	1:200.000

En este último cuadro llama la atención que en el caso de enfermedad de Basedow y en el adenoma tubular, que según Wegelin representa una persistencia de un estado evolutivo infantil de la tiroides, las precipitinas antitiróideas estén muy bajas, a la inversa de los casos de bocio coloide. Las otras precipitinas muestran un ligero aumento, entre otras las antitímicas, hecho que no ocurre en nuestros casos de bocio coloide. Las precipitinas, antihipofisarias y antigonádicas no están aumentadas, haciendo ello contraste con los casos de bocio coloide en que sí lo están, y a veces mucho.

En vista de los anteriores resultados, que están sujetos a las limitaciones de interpretación ya expuestas, y que estriban además en cierto modo sobre la apreciación personal del experimentador, ha sido nuestro deseo aplicar al estudio de las distrofias tiroideas humanas

las técnicas ya descritas en la presente memoria en relación con sueros experimentales. Seguirá ahora un detalle de los experimentos *in vivo* que hemos hecho con sueros normales de viejo y de joven, y con sueros humanos patológicos.

SUEROS DE JOVENES Y VIEJOS

(A). En renacuajos (Antagonismo para tiroidina).—Para confirmar el aumento progresivo de anticuerpos contra tiroides correlativo a la edad en sueros humanos normales, se recurrió al ensayo en renacuajos antes descrito en relación con el estudio de suero antitiroides de conejo. Se empleó exactamente la misma técnica, salvo que hubo que usar 2 cc. del suero de viejo o de joven, en vez de 0,5 cc. que se usó en el caso de suero de conejo hiperinmunizado, para obtener diferencias bien netas. Se usó cada vez una mezcla de sueros de varios varones jóvenes y una mezcla de sueros de un número de varones viejos, para disminuir el efecto que pudiera ejercer determinado suero individual o sueros de mujer en diferentes estados de ciclo sexual.

Los renacuajos, que en un principio pesaban en promedio 1,5 gramos, al cabo del experimento tenían los siguientes pesos:

Los testigos	2,87 gramos
Los tratados con tiroidina	1,10 "
Los tratados con suero de joven, previamente incubado con tiroidina	1,40 "
Los tratados con suero de viejo, previamente incubado con tiroidina	1,83 "

Como "suero de jóvenes" se usó una mezcla por partes iguales del mayor número posible de sueros de varones de 15 a 25 años, con Wassermann negativo. Igualmente, para "suero de viejos" se usó un suero mixto de varones de 50 a 70 años, el mayor número posible, a veces 18. Se adoptó esta técnica para evitar como en el caso de jóvenes el efecto de variación individual y particularmente los efectos correspondientes a la menopausa de las mujeres.

En los estudios con renacuajos, en que se administraban los sueros día tras día por una semana se usaba un grupo distinto de sueros cada vez, compuesto cada uno de ellos por tres o cuatro individuos, lo que da en el curso del tratamiento un total de 21 a 28 donadores. En cuanto a los resultados puede decirse que los testigos aumentaron de peso en 91 %, los que recibieron tiroidina parcialmente neutralizada por suero de viejo aumentaron de peso en 22 %, los que recibieron tiroidina parcialmente neutralizada con suero de joven perdieron 6,7 %, y los que recibieron sólo tiroidina perdieron 27 % de su peso.

El suero de viejo, por lo tanto, ejerce una acción contra tiroidina, mayor que la ejercida por suero de joven.

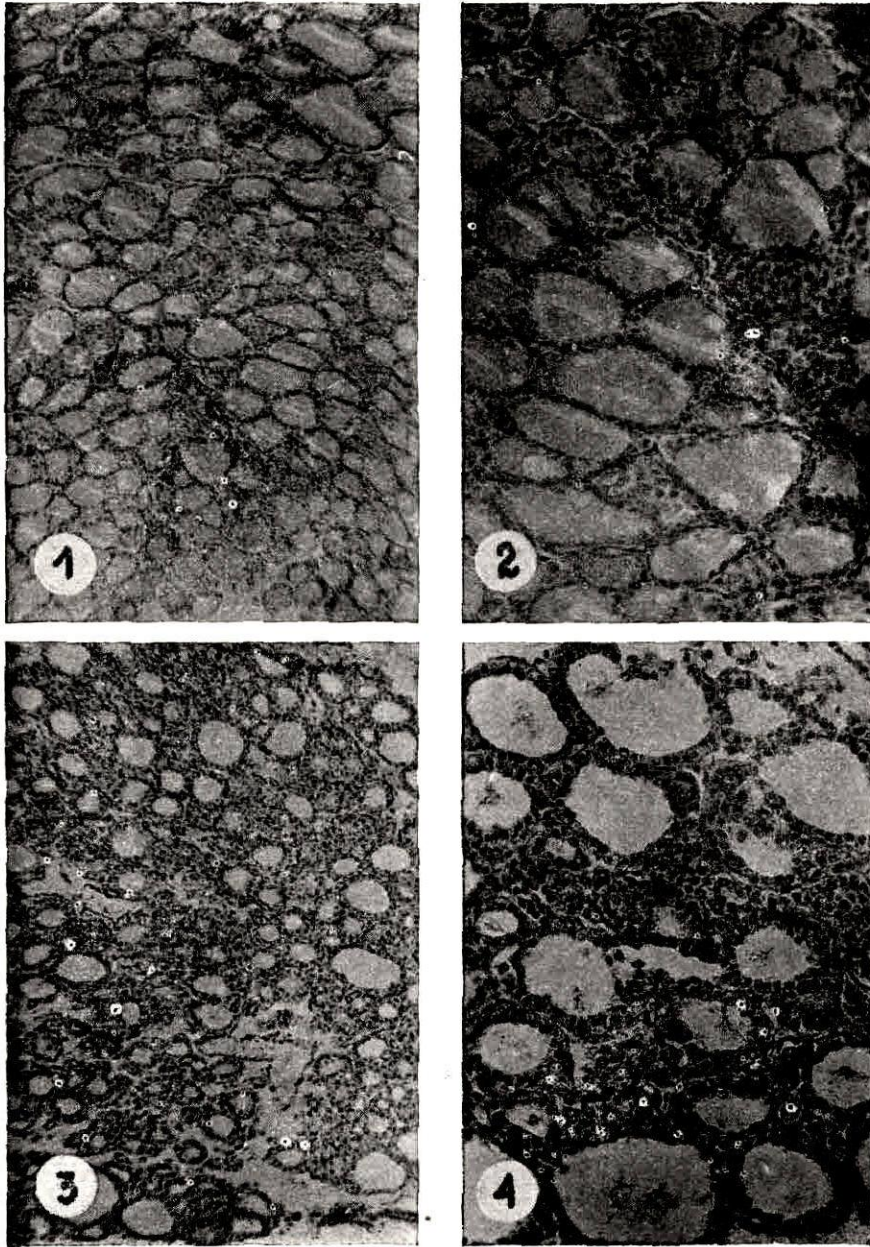
(B). En cobayos infantiles (Antagonismo para tireoestimulina).—Se ensayó en cobayos de 200 gramos el poder neutralizante contra tireoestimulina, en suero mixto de viejos y suero mixto de jóvenes, de la misma manera en que se estudió el suero antitiroides en renacuajos. Los resultados aparecen en la lámina XIII, cuyas figuras 1 y 2 representan la tiroides de un cobayo inyectado con 150 unidades de tireoestimulina previamente incubada con suero de viejos. Epitelio bajo, vesículas llenas, coloide espesa. Reposo glandular, preservación casi total. Las figuras 3 y 4 representan la tiroides de un cobayo testigo inyectado con la misma cantidad de tireoestimulina previamente incubada con suero de jóvenes. Epitelio alto, vesículas con luz reducida, coloide ausente. Hiperactividad. No hay preservación visible contra el efecto de la tireoestimulina.

En conclusión podemos decir que todo suero humano tiene algún poder antagónico contra la tireoestimulina, pero que este antagonismo varía en proporción directa con la edad del sujeto.

SUEROS PATOLOGICOS

Los sueros patológicos que estudiamos en el presente trabajo son de dos clases, los de pacientes de bocio coloide con signos clínicos netos de hipotiroidismo, y los de hipertiroideos. Son escasos en Costa Rica los casos de bocio en varones, y por tanto la mayor parte de los sueros son de mujer. Al controlar los experimentos con suero de tes-

Lámina XIII.



Antitireoestimulina de los sueros humanos normales. (Véase pág. 58.)

tigos sin distrofia tiroidea, hemos por tanto tomado las precauciones necesarias para que estos sueros testigo correspondan a los sueros bajo examen en lo que se refiere a edad, estado de ciclo sexual, ausencia de embarazo, y ausencia de enfermedad general tal como la sifilítica o tuberculosa. Además, cada vez que ha sido posible, no hemos ensayado sueros individuales sino sueros mixtos de varias pacientes con síntomas comparables, y como testigos, sueros también mixtos provenientes de un grupo lo más homogéneo posible.

Todas las experiencias anteriores habían demostrado que las precipitinas en los sueros de personas afectadas por distrofias de la tiroides, no sólo son diferentes de las normales con respecto a tiroides, sino que también lo son con respecto a la hipófisis. Por consecuencia, eso nos condujo a estudiar no solamente sus efectos contra las secreciones tiroideas sino también contra la estimulina hipófisaria, y como con la doble experiencia en renacuajos y en cobayos pudimos disociar unos efectos de otros, las experiencias fueron llevadas a cabo en ambas especies de animales siempre que fué posible, ya sea con las mismas mezclas de sueros, o ya con los mismos sueros individuales. Con respecto a las diferencias de propiedad antagónica contra la tireoestimulina en los sueros provenientes de personas de diferentes edades, las experiencias no tienen mucho valor, porque si esas diferencias bajan de la neutralización de 100 unidades de tireoestimulina, (que es la cantidad que en cobayos produce hiperactividad completa de la tiroides, con desaparición total de la coloide vesicular), las modificaciones histológicas que se observan quedan muy sujetas a la apreciación individual del experimentador. En cambio en los casos patológicos, tanto en los de hipotiroidismo como en los de hiperfunción de la glándula, las diferencias son muy notables.

En gallinas.—Usando gallinas Plymouth Rock parcialmente desplumadas de la misma manera que ya se ha descrito, se comparó el efecto de suero de mujeres con bocio coloide, con el de suero de mujeres normales de igual edad y estado de ciclo sexual. Vemos en la lámina XIV los resultados: En la gallina inyectada durante 22 días con 3 cc. diarios de suero de mujeres con bocio hipotiroideo (figura 1),

se observa retardamiento del renuevo de plumaje, mientras que en la gallina testigo (figura 2) no hay retardo. Esta gallina testigo recibió suero de mujeres normales. Comparando los resultados de este experimento con los resultados del ensayo con suero antitiroides de conejo, observamos el mismo retardo en ambos casos, pero en el caso de suero hipotiróideo no se presenta el ennegrecimiento de las plumas que anteriormente era visible. Debe ser que son diferentes en la gallina Plymouth Rock los umbrales de sensibilidad para retardo y para ennegrecimiento, respectivamente.

En renacuajos: (Antagonismo para tiroidina).—Procediendo de la misma manera que en los anteriores experimentos con renacuajos, se incubaron con la tiroidina los sueros bajo estudio, que fueron algunas veces de bocio coloide, y otras, de casos de hipertiroidismo.

El comportamiento de los sueros fué independiente de su tenor en colesterol, como pudo constatarse experimentalmente de antemano, aún en un caso excepcional en que la colesterolemia llegó hasta la cifra de 6 gramos por mil. En general podemos decir que los sueros de portadores de bocio coloide produjeron un efecto antagónico a la tiroidina, parecido al efecto del suero de viejos o al suero antitiroides de conejo. Por otro lado los sueros de pacientes hipertiróideos manifestaron más bien una acción sinérgica con la tiroidina. Calculando un "porcentaje medio de poder antagónico a tiroidina" con base en la morigeración ejercida por los sueros de bocio coloide en la retardación de crecimiento de los renacuajos ocasionada por la tiroidina, obtenemos como cifra un 12 %. Por casualidad, el "porcentaje medio de poder sinérgico con tiroidina" de los sueros hipertiróideos fué también de 12 %.

Resulta pues, lo que se podría esperar de acuerdo con los resultados del estudio de precipitinas antitiróideas en estas distrofias, y los resultados inclinan a pensar de acuerdo con muchos autores, quienes ven en el bocio coloide la etapa final de lo que en un tiempo anterior hubiera sido una distrofia hipertiróidea. Señalaremos sin embargo que en las variaciones del título de las precipitinas no se trata tan sólo del

Lámina XIV.



Retardo del emplumamiento por suero hipotiróideo. (Véase pág. 59.)

poder productor de antígenos de la glándulas, sino también de la sensibilidad del organismo a estos antígenos, pudiendo variar ambos factores.

En cobayos infantiles: (Antagonismo para tiroestimulina).—

Usando cobayos de 200 gramos, o sea cuando la tiroides está todavía en reposo glandular, se inyectó una sola vez en cada caso la tiroestimulina, previamente incubada una hora a 37° C con las sueros patológicos o con el suero de testigos normales, y los animales fueron sacrificados unas 40 horas después. Los sueros bajo estudio fueron como antes casi siempre mezclas, sea de sueros de pacientes con bocio coloide y síntomas clínicos netos de hipotiroidismo, sea de pacientes hipertiróideos, o sea, en el caso de los testigos, de personas normales de igual edad, sexo y estado de ciclo sexual, excluyéndose los Wassermann positivos. Con el Dr. W. Rotter hemos publicado anteriormente algunas experiencias preliminares de esta misma naturaleza. (82)

Cuando se ensayaron sueros de pacientes hipertiróideos, fueran mezclas o sueros individuales, se observó en el corte histológico de la tiroides de los cobayos, neutralización de la tiroestimulina. La preservación específica de la glándula fué a veces total y a veces parcial, como puede verse en las láminas XV, XVI y XVII, cuya descripción detallada se leerá a continuación.

Cuando fueron sueros hipertiróideos los que se ensayaron, los resultados obtenidos fueron contrarios a los anteriores, llegando el suero en algunos casos hasta a reforzar el efecto de la tiroestimulina, como puede verse en las láminas XVIII y XIX.

Lámina XV. Figuras 1 y 2: tiroides de cobayo de 200 gramos inyectado una sola vez con 200 unidades de tiroestimulina previamente incubada con suero mixto de 5 mujeres con bocio coloide y síntomas de hipotiroidismo. Epitelio mediano, coloide vacuolizada. Preservación específica relativa contra la tiroestimulina. Figuras 3 y 4: tiroides de cobayo testigo, inyectado con la misma cantidad de tiroestimulina previamente incubada con suero mixto de mujeres normales de igual edad y estado de ciclo sexual. Epitelio alto, coloide casi desaparecida. Hiperactividad glandular. No hay preservación.

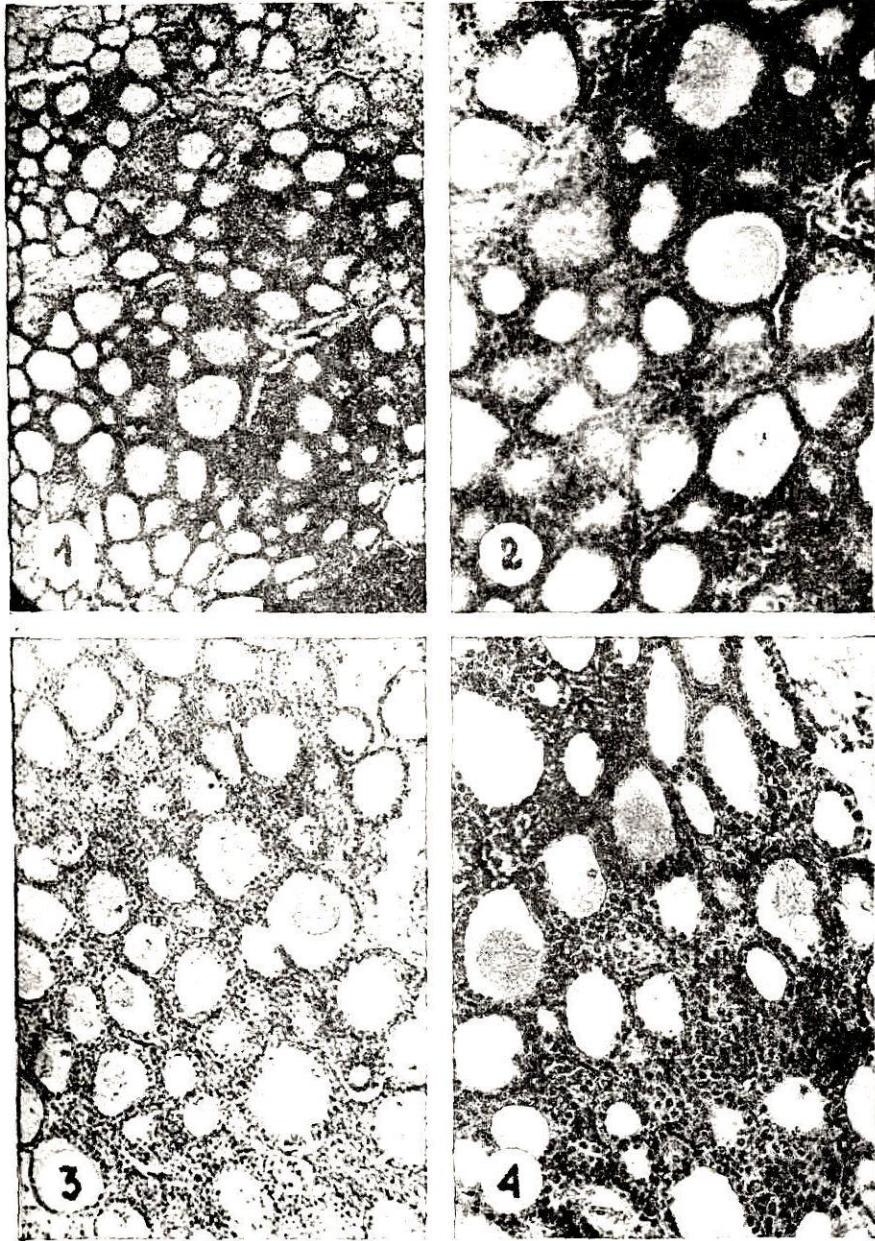
Lámina XVI. Figura 1: Tiroides de cobayo de 200 gramos inyectado con 200 unidades de tiroestimulina previamente incubada con 2,5 cc. de suero mixto de varios casos de bocio coloide hipotiróideo, cuyo tenor medio de colesterol sanguíneo fué 1,3 gramos por mil. Epitelio bajo, coloide intacta. Preservación específica contra la tiroestimulina. Figuras 2 y 3: tiroides de cobayo testigo de las figuras 1 y 4, cuya tiroestimulina fué incubada con suero normal. Epitelio alto, coloide ausente. Hiperactividad. Figura 4: tiroides de cobayo inyectado con tiroestimulina previamente incubada con suero de una mujer hipotiróidea, portadora de bocio coloide. Epitelio mediano, coloide vacuolizada. Relativa preservación.

Lámina XVII. Figuras 1 y 2: tiroides de cobayo de 200 gramos inyectado con 200 unidades de tiroestimulina previamente incubada con 2,5 cc. de suero mixto de dos casos femeninos de bocio coloide con hipotiroidismo, cuya colesterolemia media era de 1,8 gramos por mil. Epitelio bajo, coloide vacuolizada. Relativa preservación de la glándula contra la tiroestimulina. Figuras 3 y 4: tiroides de cobayo testigo, que recibió la misma cantidad de tiroestimulina, incubada con suero mixto de mujeres normales de misma edad y estado de ciclo sexual. Epitelio alto, coloide diluída. Hiperactividad. Hay ligera preservación contra la tiroestimulina. (Los sueros empleados en este caso fueron previamente desecados y muchos días después redisueltos para la experiencia. El sistema no es recomendable.)

Los casos anteriores han sido de hipotiroidismo; los dos casos siguientes son hipertiróideos, y se verá que no sólo deja de ser preservada la glándula contra la tiroestimulina, sino que el suero hipertiróideo parece actuar en sinergia con la estimulina hipotisaria.

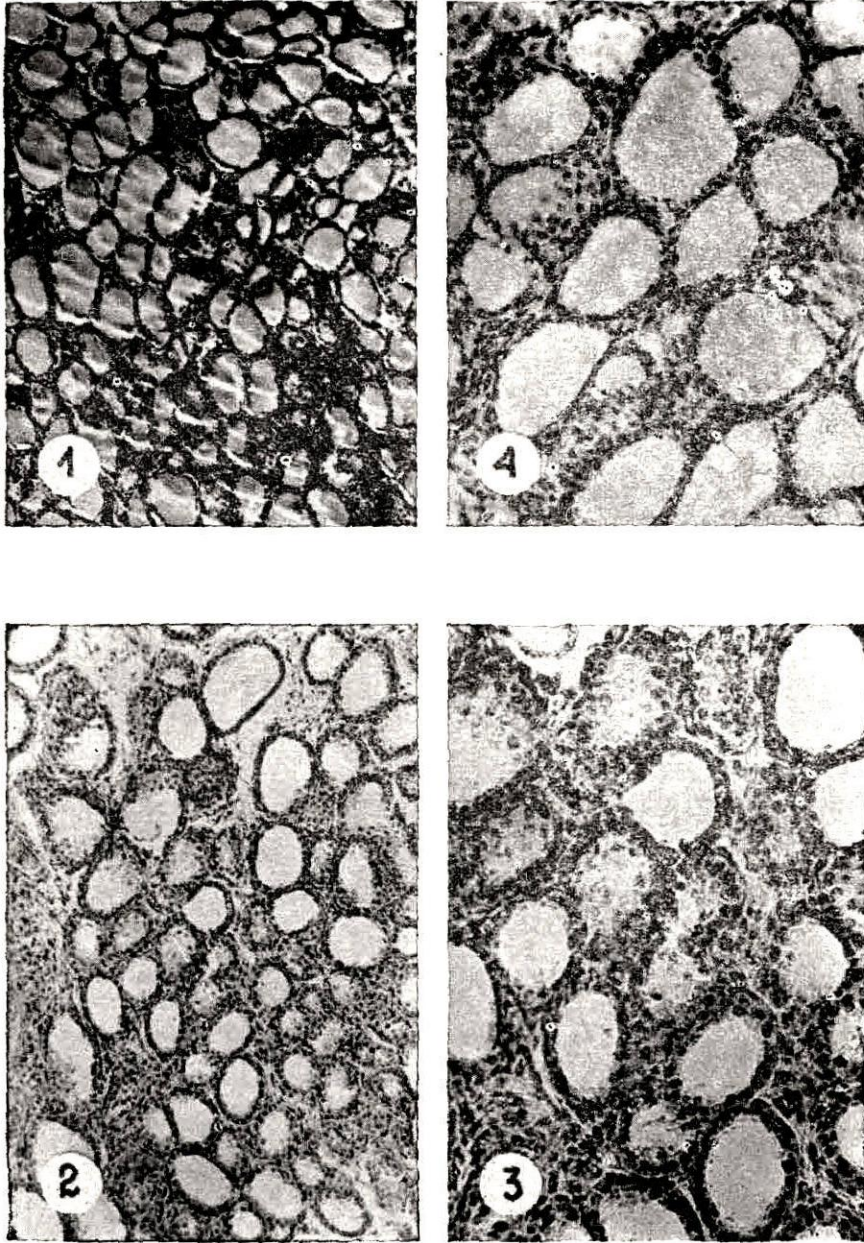
Lámina XVIII. Figuras 1 y 2: tiroides de cobayo de doscientos gramos inyectado con 100 unidades de tiroestimulina previamente incubada con suero de un caso de bocio tóxico con incipiente Basedowificación (hipertiroidismo). Epitelio muy alto, vesículas muy comprimidas, coloide muy diluída o ausente. Marcada hiperactividad. Si-

Lámina XV.



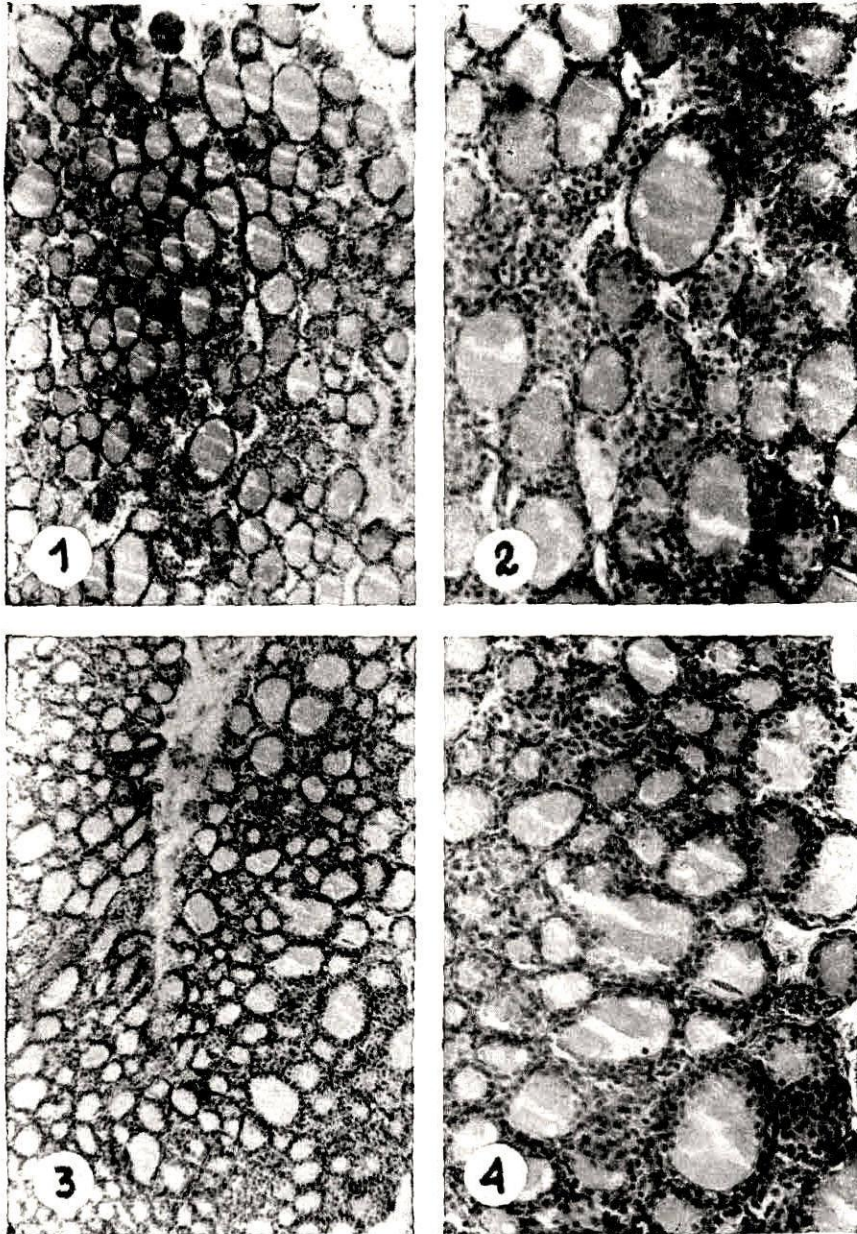
Antitireoestimulina en suero de hipotiróideo y testigo. (Véase pág. 61.)

Lámina XVI.



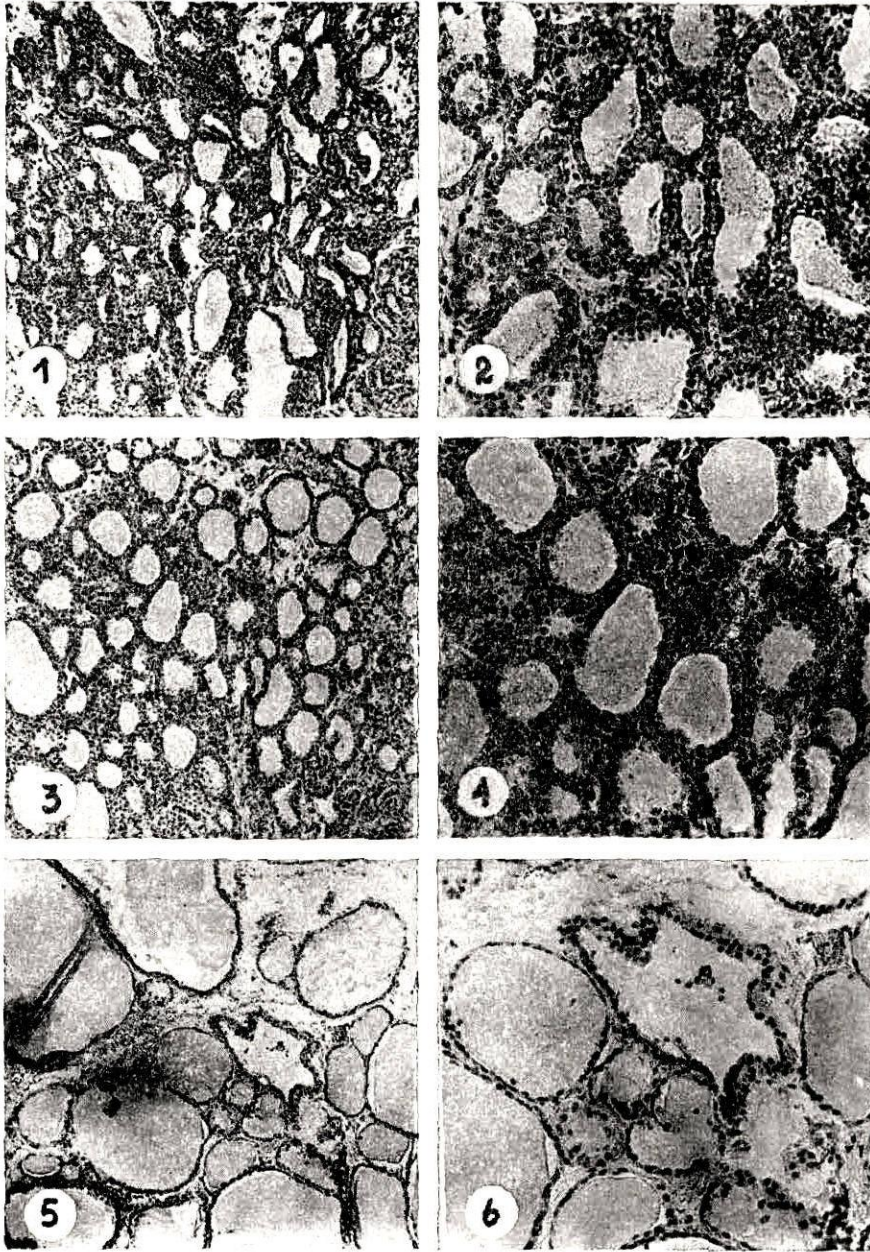
Antitireoestimulina en suero de varios hipotiróideos y testigo. (Véase pág. 62.)

Lámina XVII.



Antitireoestimulina en sueros desecados de hipotiróideo y testigo. (Véase pág. 62)

Lámina XVIII.



Ausencia de antitireoestimulina en bocio tóxico. (Basedoubificado.)
(Véanse páginas 62 y 63.)

nérgia, en vez de preservación, entre la tiroestimulina y el suero patológico.

Figuras 3 y 4. Tiroides de cobayo testigo, que recibió la misma cantidad de tiroestimulina incubada con suero normal. Hiperactividad, pero en menor grado que la anterior. El suero normal ejerció un mayor grado de preservación contra la tiroestimulina que el suero patológico.

Figuras 5 y 6. Tiroides del caso patológico humano de las figuras anteriores. Biopsia. Bocio tóxico con nódulos de incipiente Basedowificación. En general, epitelio bajo y vesículas llenas de coloide; pero se nota una vesícula vacía, plegada, con epitelio en vías de aumentar de espesor.

Secreciones hipertiróideas viciadas, tóxicas para renacuajos.—

Cuando renacuajos de *Agalychnis* fueron tratados como anteriormente se ha descrito, con tiroidina y el suero de este caso hipertiróideo, se observó que perdieron aun más peso que los tratados con sólo tiroidina; pero no había tiroxina libre en el suero patológico, pues hubiera sido neutralizada por el exceso de tiroestimulina que la experiencia en cobayos demostró existir en el suero.

Cuadro X

**Renacuajos de *Agalychnis* sp., tratados con tiroidina y suero de bocio tóxico, y con tiroidina y suero normal.
(10 renacuajos en cada lote)**

Tratados con:	Peso inicial	Peso final	% diferencia
Tiroidina y suero de bocio....	5.400 g.	5.000 g.	- 7.4 %
Tiroidina y suero normal.	5.400 g.	5.600 g.	+ 3.5 %
Tiroidina sola.....	5.400 g.	5.200 g.	- 3.5 %
Testigos no tratados.....	5.500 g.	7.100 g.	+ 29 %

Es necesario pensar entonces que además de tiroxina la paciente secretaba sustancias tóxicas que impiden también el crecimiento de los renacuajos (así como lo hace cualquier compuesto yodado), y esto muestra que en el plasma sanguíneo de los portadores de bocio tóxico pueden encontrarse a veces secreciones viciadas, que tienen que provenir de la tiroides y no del cuerpo, pues la tiroidectomía las elimina.

Lámina XIX. Figuras 1 y 2. Tiroides de cobayo de 200 gramos, inyectado con 70 unidades de tireoestimulina previamente incubada con el suero de la mujer portadora de bocio, con síntomas clínicos de hipertiroidismo (Metabolismo basal + 130, Colesterolemia, 0,68 gramos por mil). Epitelio alto. Hiperactividad glandular. Sinergia entre tireoestimulina y suero patológico.

Figuras 3 y 4. Tiroides de cobayo tratado con la misma cantidad de suero patológico que el anterior, pero con 100 unidades de tireoestimulina en vez de 70. Epitelio muy alto, coloide granular, vacuolizada, o ausente. Marcada hiperactividad.

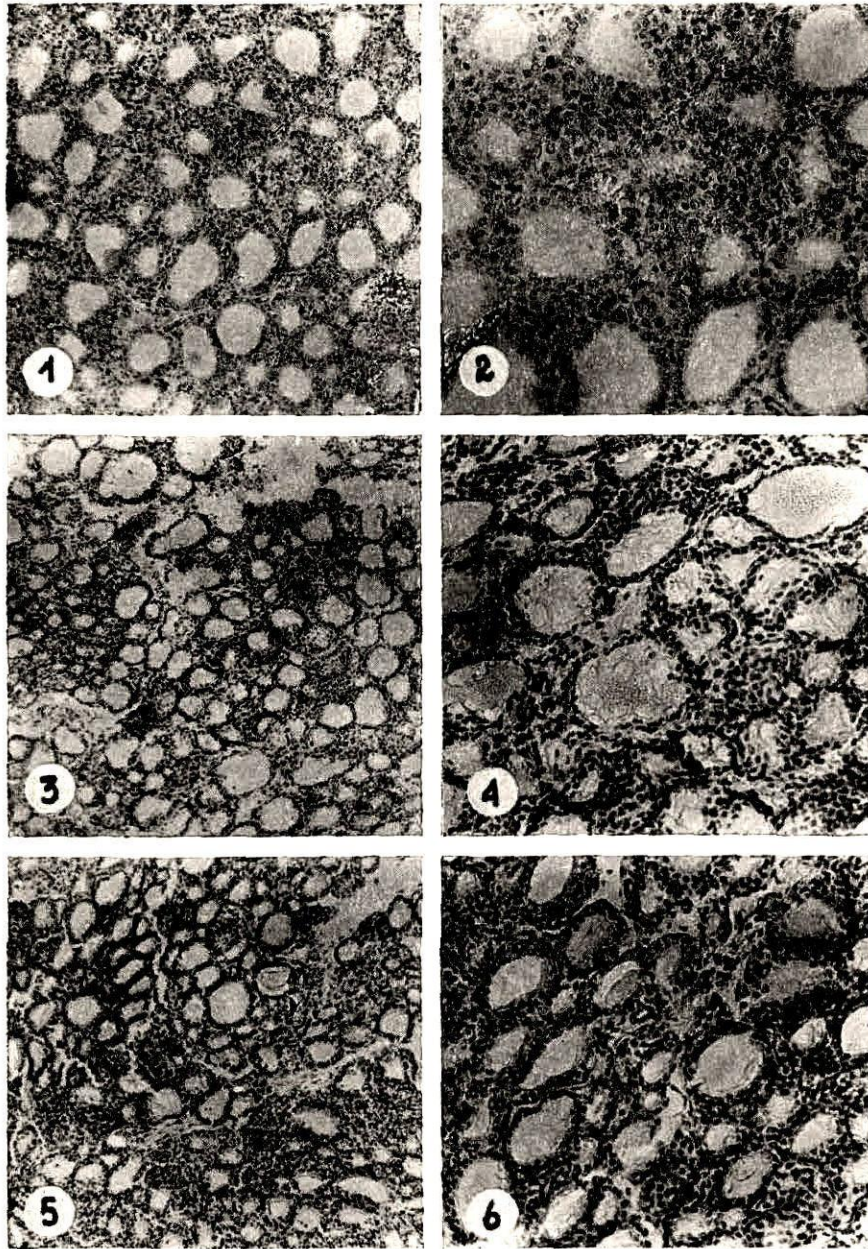
Figuras 5 y 6. Tiroides de cobayo testigo, inyectado con 100 unidades de tireoestimulina previamente incubada con suero de mujer normal. Epitelio alto, marcada hiperactividad, pero menor que la observable en las figuras 1, 2, 3 y 4. Es decir, que la sinergia del suero patológico con la tireoestimulina es visible aun cuando la cantidad de tireoestimulina sea pequeña: 70 unidades, en vez de 100 del testigo.

Tratamiento del hipertiroidismo por peptona de tiroides.—

Antes de proseguir queremos referirnos brevemente a dos casos de hipertiroidismo humano tratados por inyecciones de peptona de tiroides bovina, cuya mejoría confirma los principios fisiológicos que experimentalmente hemos establecido al constatar la preservación específica contra las estimulinas hipofisarias, que ejercen las respectivas peptonas orgánicas. Al primero de estos casos corresponden las figuras de la lámina XIX.

En colaboración con el Dr. E. García Carrillo, se comenzó un tratamiento de esta paciente con peptona de tiroides preparada como antes hemos descrito. Aunque los resultados al principio fueron prome-

Lámina XIX.



Sinergia del suero de hipertiróideo y de la tiroestimulina. (Véase pág. 64.)

tedores, la paciente no volvió, y en consecuencia nada puede decirse en definitiva.

Otro caso de bocio del tipo Basedow fué tratado en asocio con el Dr. Germán Naranjo ⁽⁸⁴⁾, usando peptona de tiroides de buey al 5 %. En la primera semana se dieron dos inyecciones subcutáneas de 2 cc., en la segunda semana tres, y en la tercera cuatro. Luego se dieron dos inyecciones por semana durante un mes. Después de un mes de reposo, se trata de nuevo por un mes a razón de dos inyecciones por semana. Sea, pues, un total de 2,5 gramos de peptona en cuatro meses. En este tiempo la exoftalmia casi desaparece, la tiroides que estaba medianamente hipertrofiada, ha disminuído de volumen, y han desaparecido los temblores de las manos extendidas. El pulso, que llegaba antes hasta 170, está generalmente en 100. El peso ha aumentado en 5 kilos. El colesterol sérico ha cambiado de 0,75 a 1,5 gramos por mil.

Hemos visto que en renacuajos los sueros hipotiróideos mostraron antagonismo a tiroidina, ocurriendo más bien lo contrario cuando se usaron sueros de pacientes hipertiróideos, y que por otro lado en cobayos los sueros hipotiróideos mostraron antagonismo a tireoestimulina, en contraste con los sueros hipertiróideos, que mostraron sinergia. Es interesante recordar que en el estudio de las precipitinas contra tiroides y contra hipófisis en los sueros de pacientes de estas distrofias tiróideas, los resultados parecen concordar con lo encontrado en experiencias *in vivo*. Creemos aventurado tratar de establecer con base en lo visto una relación demasiado estrecha entre los resultados de estos experimentos y el experimento en que se trataron cobayos simultáneamente con sueros antitireoestimulina y antitiroides, obteniendo al parecer un bocio coloide experimental, pero el conjunto de fenómenos merece mayor estudio, dado que pudiera contribuir a esclarecer la etiología de ciertas distrofias tiróideas.

PARTE TERCERA

Mecanismo probable de la acción terapéutica en hipertiroidismo, de los sueros de animales tiroprivos y de hombres hipotiróideos.—En tiempos pasados se obtuvieron excelentes resultados en el tratamiento del hipertiroidismo con suero de hipotiróideos o con suero de animales etiroidados, y llegó a estar en boga el empleo de suero de cabra tiropriva; pero más tarde esta terapia vino a menos, en gran parte porque se carecía de una explicación de las bases científicas del hecho, que conservaba todo el aspecto de una paradoja, o sea la transmisión *activa* de un *déficit* hormonal.

Como tenemos un experimento anterior que es del todo análogo al caso mencionado, creemos estar en condiciones de reivindicar el uso terapéutico de sueros de animales etiroidados. Por otra parte, el conjunto de experiencias que relatamos en la presente Memoria nos facilita la explicación de los efectos benéficos que también se obtienen cuando se tratan los mismos hipertiróideos con suero de mixedematosos.

Base experimental.—En 1929 relatamos experiencias ⁽⁸⁵⁾ en que lotes de pollos de ambos sexos fueron tratados por inyecciones semanales de suero de gallo y de gallina normales, o con suero de gallo castrado, y después, en 1930, otras experiencias de la misma especie ⁽⁸⁶⁾, en que se estudió la influencia del suero de donador de raza enana sobre los caracteres morfológicos del ave receptora de raza gigante, y viceversa. En las conclusiones de esta última publicación decíamos:

“Es decir que el suero de sexo cruzado se mostró, como habitualmente, más activo (en promover crecimiento); y que el suero

de gallo castrado es, a la vez, menos activo para los machos y más activo para las hembras. La mitad de los pollos (tratados con suero de gallo castrado) guarda, además, cresta y barbas reducidas, lo que prueba que el suero de capón contiene *substancias activas, antagonistas de las hormonas orquíticas.*"

Luego, en un resumen de trabajo ⁽³⁷⁾ decíamos, refiriéndonos a estas experiencias,

"Se investigó también la influencia hormonal del donador sobre los caracteres sexuales secundarios del receptor ...

Del conjunto de estas investigaciones resulta que el animal receptor *reacciona siempre como si recibiera un antígeno*: La inyección de suero de raza enana provoca en el receptor una acentuación de su gigantismo y, a la inversa, la inyección de raza de gran talla acentúa el nanismo del receptor."

Postulados.—Los postulados que se desprenden de lo anterior, con varios años de anticipación a los descubrimientos de Aschheim, Zondek, Evans, Smith, Collip, Anderson y otros (1929-1934), son los siguientes:

(1) En los animales hay sustancias humorales *extragonadales* capaces de influir en los caracteres sexuales.

(2) Estas hormonas circulantes *no sólo persisten, sino que se aumentan*, con la castración.

(3) Las secreciones sexuales tienen acción *antagónica activa* para estas sustancias del plasma sanguíneo.

(4) Los factores humorales de crecimiento *aumentan también*, en los animales castrados.

(5) Las hormonas sexuales son *también antagónicas* a las hormonas de crecimiento circulantes en la sangre.

(6) Hay diferencias sexuales *pero extragonadales*, de las secreciones endocrinas de crecimiento.

(7) Todos estos factores hormonicos circulantes *tienen poder antigénico* y provocan en el receptor, aun de misma especie, la formación de anticuerpos específicos.

Estos postulados han venido poco a poco siendo confirmados todos, salvo el cuarto y el sexto. (Ver la bibliografía de Aron ⁽³⁸⁾, y la de Thompson, Collip y Selye ⁽¹²⁾). En el intervalo de 1928 a 1930 se descubrieron las hormonas hipofisarias que hoy llamamos estimulinas, y solamente después de aquel tiempo es que se ha constatado la neutralización específica de las estimulinas por las mismas secreciones internas que ellas provocan, y se ha determinado que en los animales castrados las gonadoestimulinas están en exceso, justamente por no estar controladas por las hormonas sexuales. La constatación de que las hormonas inyectadas son capaces de provocar la aparición de "antihormonas" en el receptor, no fué publicada sino cuatro años más tarde (1934) por J. B. Collip y sus colaboradores. ⁽¹²⁾

Una explicación posible para los fenómenos que acabamos de comentar, en la cual me siento inclinado a creer, es la de que las gonadoestimulinas no sean otra cosa que una "variación por especialización" de las hormonas de crecimiento. Me aventuro a consignar la hipótesis.

Falto de espacio, en mi libro sobre la Senectud (1937) ⁽¹¹⁾, no pude sino decir:

"En la época en que las experiencias fueron realizadas, no podían ser explicadas por nosotros . . . Las modificaciones fisiológicas sufridas por la hipófisis en los animales castrados debían darnos más tarde la clave del fenómeno."

En otras ocasiones, con oportunidad y más espacio, tampoco he querido llamar la atención sobre mis viejas investigaciones; si ahora lo hago, no es porque haya echado en olvido el hiriente proverbio castellano de "*Alábate coles, que no hay nabos en la olla*", que ahora como siempre quiero tener presente, sino más bien por el hecho de que siéndome ellas familiares, me dejan ver su gran semejanza con los efectos producidos en el Hombre por los sueros de animales que han sufrido la

extirpación total de la glándula tiroides. Como jamás se ha dado explicación adecuada del mecanismo de su acción, que yo pretendo comprender de la manera satisfactoria al espíritu, y ya que nos ocupamos ahora del problema tiroideo en su conjunto, he creído necesario volver a poner sobre el tapete mis viejas constataciones.

Antes que nada, y para la debida comprensión de nuestra exposición, es necesario advertir que es cierto que las primeras inyecciones de suero, si son seguidas y el tratamiento es de corta duración, llevan al receptor, pasivo en este caso, a condiciones hormonales semejantes a las del animal donador. Pero este mismo suero, si se inyecta a intervalos semanales, aunque la cantidad total sea igual a la que recibe el animal sometido al tratamiento ininterrumpido, *actúa como antígeno*, provocando en el receptor la *reacción somática antagónica*, que se revela por respuestas humorales opuestas a las aportadas por el animal donador. Así lo hemos expuesto detalladamente en varias de nuestras publicaciones anteriores, ya citadas ⁽¹⁾, (p. 150.)

Mecanismo de la transmisión aparente de los caracteres del castrado.—Sentado ya el principio, analicemos a la luz de nuestros conocimientos actuales el caso del suero de gallo castrado: en este suero hay un exceso circulante de gonadoestimulina, que en nuestra concepción sería el hapteno, acompañado del suero, que actúa como vector. Al inyectarlo en pollos machos impúberes, éstos deben considerarse de dos categorías: los que tienen un desarrollo testicular exuberante, y los que tienen un desarrollo testicular retardado. En el primer caso la gonadoestimulina introducida por el suero del donador es neutralizada por las secreciones testiculares hormonales circulantes en el receptor, y por consecuencia, no habiendo exceso de antígeno, no hay respuesta antagónica. En el segundo caso, la gonadoestimulina, no neutralizada, sí provoca la formación de antigonadoestimulina en el receptor, y ésta es la que impide el desarrollo de cresta y barbas.

Mecanismo de acción terapéutica del suero de animal tiroprivo en pacientes hipertiroideos.—Aquí habrá que considerar dos casos: (1) Cuando no median inyecciones de tiroidina al animal tiroprivo, para

mantenerlo en vida, y (2) Cuando el animal etiroidado sí ha recibido de tiempo en tiempo extractos tiróideos con ese fin.

En el primer caso la semejanza con el experimento de gallos castrados es completa: exceso circulante de tiroestimulina (hapteno), que inyectada con el suero del animal que la vehicula (vector), provoca la aparición de un suero antitiroestimulina en el receptor. (Los cortes histológicos de tiroides de cobayo tratados con suero de pacientes con bocio tóxico y de Basedow demuestran la carencia de antitiroestimulina en tales sueros.)

En el segundo caso el animal etiroidado desarrolla, debido a las inyecciones de tiroidina que recibe, un suero antitiroides que va acompañado de tiroestimulina en exceso. El paciente recibe con este suero, primero una inmunidad, *pasiva*, debida al suero antitiroides, y luego inmunidad *activa* contra tiroestimulina, (recordar nuestras experiencias en cobayos, hechas con el Dr. Rotter, página 41). El efecto de tal tratamiento, tanto en cobayos como en humanos, es la formación aparente de bocio coloide; y como la diyodotirosina, que es útil en el tratamiento de hipertiróideos, también es capaz de invertir un bocio parentiquimatoso tipo Basedow en bocio coloide, el mecanismo del efecto benéfico parece ser el que hemos descrito.

Es análogo al segundo caso (en que el animal etiroidado recibe tiroidina), el sistema que se usó primitivamente para inmunizar caballos contra veneno de culebra, que consistió en inyectar, simultáneamente con pequeñas cantidades de veneno, grandes dosis de suero antiofídico, que luego se iban disminuyendo, a la vez que se iban aumentando las cantidades de veneno. Así el animal pasaba de inmunidad *pasiva* a *mixta*, y finalmente a *activa*.

Añadamos a este respecto la constatación de Simonnet ⁽²⁷⁾ de que si a gallinas se administra a la vez que extractos de tiroides normal o basedowiana, suero proveniente de un animal etiroidado (que por regla general se mantienen en vida mediante inyecciones de extractos tiróideos), no se produce el blanqueamiento de las nuevas plumas que aparecen en las zonas desplumadas, demostrándose así, sea que en el animal tiroprivo se han formado cuerpos antagónicos a la secreción

tiróidea, sea neutralización por tireoestimulina libre, o ambas cosas a la vez.

Suero de hombre hipotiróideo.—El suero de un hipotiróideo, según hemos visto en las experiencias detalladas en la presente Memoria, es a la vez antitiroides y antitireoestimulina; de ahí los beneficios que ha producido el tratamiento de hipertiróideos con este tipo de suero. Creemos que no debe abandonarse el empleo de suero de animales tiroprivos que, proviniendo de animales que no reciben tiroides servirían para ciertos casos humanos, aquéllos en que el enfermo carece de antitireoestimulina. Los otros sueros, provenientes de animales etiroidados que sí reciben inyecciones periódicas de tiroides, serían buenos para los enfermos que carecen simultáneamente de sustancias antitiroides y de sustancias antitireoestimulantes. En cuanto a los sueros de hipotiróideos, ellos actuarán mejor si provienen de donadores de mismo sexo y alguna mayor edad que los receptores, pues así sus cualidades antigénicas se marcan mejor.

En nuestro trabajo con el Dr. Naranjo ⁽³⁴⁾, en que se usó peptona de tiroides para tratar un caso hipertiróideo, hicimos mención del uso de suero de animal tiroprivo para tales casos, anotando sin embargo el inconveniente de que tales sueros actúan como antígenos, anulando finalmente su buen efecto primitivo por la producción de anticuerpos contra los mismos sueros.

DISCUSION

Como factores de las perturbaciones fisiológicas de la tiroides debemos distinguir: (I) Los factores exógenos; y (II) Los endógenos. La primera categoría debe a su vez subdividirse en dos secciones: (a) Los factores de carencia, que pueden resumirse en falta de yodo; y (b) Los factores bocígenos adicionales, alimentarios principalmente.

I.—Factores exógenos.—Para Costa Rica, tiene capital importancia la carencia de yodo, particularmente en la vertiente del Pacífico por el hecho de que los vientos alisios son opuestos en esta re-

gión a las brisas marinas, disminuyendo así, a la vez que el régimen anual de lluvias, el aporte de yodo. Tanto en el hombre como en los animales el déficit yodado se traduce por hipertrofias tiroideas compensadoras, pero que han llegado hasta convertir nuestro país en una región de bocio endémico.

No sólo abundan en la antiplanicie central los bocios coloides con características de hipotiroidismo, sino que también son frecuentes otras manifestaciones de tal hipofunción, siendo entre ellas la más temible el cretinismo que debe ser considerado como un peligro racial y conjurado con la única medida cuyo éxito ha sido bien probado: *el uso obligatorio de Sal Yodada*.

Además, como hemos demostrado, varios alimentos, entre ellos nuestro apreciado aguacate, contienen elementos cuya influencia tirotrópica es neta y que pueden en ciertas circunstancias, agravar nuestras distrofias tiroideas. Otro tanto podemos decir del agua de pozo que abasteció principalmente la región de San José donde el bocio es más frecuente.

II.—Factores endógenos.—Si consideramos:

(a) Que tanto la secreción tiroidea como la tiroestimulina se encuentran en la sangre circulante y pueden allí ser determinadas.

(b) Que la secreción tiroidea neutraliza la tiroestimulina (Aron y muchos otros autores.)

(c) Que según nuestras investigaciones, se encuentran en la sangre circulante anticuerpos naturales contra ambas hormonas (experiencias "in vitro") y que, por tanto, al estudiar "in vivo" el efecto de los sueros, debemos tomar en cuenta las posibilidades siguientes:

(1) Que existan en estado libre, sea la tiroxina, sea la tiroestimulina, sea antitiroidina, sea antitiroestimulina.

(2) Que en caso de llevar varias sustancias, son imposibles los casos siguientes: (a) Que actúen secreción tiroidea + tiroestimulina, pues siendo antagónicas sólo se determinaría la que circula en exceso.

(b) Secreción tiroidea + antitiroides, pues estarían en el mismo caso.

(c) Tiroestimulina + antitiroestimulina.

(3) Que con una sola especie animal de experiencia no podemos saber si la secreción tiroidea fué neutralizada por un exceso de tireoestimulina o por los anticuerpos contra tiroides.

(4) Que los renacuajos revelan la neutralización, solamente en el caso de secreción tiroidea + antitiroides, pero no la neutralización de secreción tiroidea por la tireoestimulina.

(5) Que los renacuajos no revelan la presencia de antitireoestimulina en el suero.

(6) Que los cobayos no sirven para diferenciar la neutralización de la tireoestimulina por la secreción tiroidea, pero que sí pueden revelar la presencia de antitireoestimulina circulante.

Debemos concluir que el análisis de los sueros, normales o patológicos, requiere el estudio simultáneo de su acción en renacuajos y en cobayos. Podemos así saber: (a) Si el suero contiene solamente antitiroides. (b) Si contiene solamente antitireoestimulina. (c) Si lleva ambas sustancias. (d) Si contiene a la vez tireoestimulina libre y además anticuerpos contra las secreciones tiroideas. (e) Si lleva antitireoestimulina junto con secreción tiroidea. (f) Finalmente, si la tireoestimulina va acompañada, no por tiroxina, sino por secreciones tiroideas, yodadas pero anormales y por lo tanto patológicas.

Si además introducimos, como experiencia de control, el efecto de los sueros en las mudas provocadas, del plumaje en gallináceas, el estudio funcional analítico se completa.

Las pruebas fisiológicas que en este trabajo aportamos, confirman en todas sus partes nuestras investigaciones anteriores sobre las causas endógenas de la patología tiroidea. Si tomamos en cuenta, además, las variaciones individuales de producción de las hormonas de crecimiento así como también las variaciones referentes a la sensibilidad regional para tales hormonas, nos es más fácil explicarnos las diversas modalidades de las distrofias tiroideas, particularmente en los casos de hipertrofias que no pueden explicarse por la simple carencia de yodo, y cuando los factores biógenos exógenos no son evidentes.

III.—Transformación del factor exógeno en endógeno.—

Si suponemos a nuestros primeros pobladores de raza blanca, y por tanto no adaptados al medio carente de yodo, fácilmente comprendemos que una hipertrofia tiroídea moderada y compensadora será la consecuencia. Estas hipertrofias aparejan, como ya lo hemos demostrado, un aumento en el título de los anticuerpos contra tiroides y contra hipófisis. El hijo de una madre en tales condiciones, recibirá, sea por la sangre placentaria, sea por la leche que de ella mama, un aporte de sustancias antagónicas para la tiroides y para la hipófisis. Estas sustancias, como lo hemos demostrado, provocan en el receptor infantil, la hiperfunción orgánica y por tanto la producción de endoantígenos. En otras palabras, el hijo, desde antes de ser sometido a la carencia yodada del medio ambiente, que provocará en él como en sus padres la hipertrofia compensadora de la tiroides, trae ya una hipertrofia anterior, adquirida de la madre; y así él sufrirá más que los progenitores, pues a los anticuerpos adquiridos pasivamente de la madre, sumará ahora los de formación activa consecuentes a la carencia de yodo en el medio ambiente. Así, de generación en generación, va presentándose, en forma progresivamente agravada, en un medio que consideramos sin mudanza, un factor endógeno de hipertrofia tiroídea. Entre tanto, la selección natural va eliminando los hipersensibles hasta que la adaptación se produzca.

*

Ahora, como siempre, al llegar al fin de nuestras exposiciones, se nos presenta el ineludible problema de recapacitar sobre ellas. Consideramos felices a los que piensan, al finalizar un trabajo, que la obra está concluída; para nosotros el caso no es el mismo: nada hemos resuelto; lo único que nos fué dado hacer se reduce a puros y simples planteos de cuestiones que jamás nos fué permitido resolver. Todo esto, lejos de causarnos dolor, nos trae consuelo; cada uno de los temas esbozados en las líneas anteriores debe ser objeto de nuevas y largas investigaciones. Se ha dicho que la Ciencia es un Saturno que se nutre devorando sus propios hijos; a veces me parece que sería

más justo compararla al Dios Moloch cuyo culto pide la ofrenda de los nuestros, cuando vislumbran apenas la luz del día. Al concluir esta Memoria, y al meditar sobre ella, veo sus flaquezas y sé que jamás podría exclamar como el romano *"Finis Coronat Opus"*. Pero si el lector se siente algún día intrigado y quiere hacer nuevas constataciones; si toma en cuenta que es inútil tratar de resolver problemas fisiológicos si no se toman en cuenta los factores intercurrentes, que en el caso concreto de la Fisiopatología Tiróidea se traducen principalmente por las reacciones somáticas, cuyo umbral de sensibilidad varía no sólo de una especie a la otra sino también de raza a raza y aún de individuo a individuo; si considera como factor primordial la respuesta antagónica, cuyas variaciones corren parejas con el umbral de sensibilidad, y si de sus nuevas investigaciones saca en limpio algo que nos ayude a orientarnos en medio del tupido bosque de hechos inconexos en que ahora transitamos, y si nuestros prójimos desvalidos logran en alguna manera aliviar su males, nada importa que las fauces candentes de Moloch reduzcan a humo estas páginas. Todo lo expuesto necesita, parte a parte, ser sujeto a nuevas y múltiples experiencias. Es mucho lo que falta por hacer y parodiando a Sabouraud debemos decir,

"El tema está lejos de ser agotado. Será más bien él quien agote a muchos investigadores."

San José de Costa Rica, febrero de 1943.

RESUMEN Y CONCLUSIONES

(Summary and Conclusions, p.)

Es necesario el establecimiento de Normales Fisiológicas propias para los países que, como Costa Rica, poseen clima y condiciones especiales y que acusan índices fisiológicos normales distintos a los de los países templados.

En Costa Rica existe un hipotiroidismo endémico, atribuible a deficiencia de yodo y a otros factores. La distribución geográfica de los bocios coloides relaciona estas distrofias con el régimen de lluvias.

La producción de azúcar en remolachas y caña de azúcar en tierras costarricenses es favorecida por irrigación con cantidades infinitesimales de yodo. El crecimiento de coles y batatas es favorecido de igual manera, pero no su contenido en grasa.

Conejos alimentados con estas coles y batatas crecieron normalmente, mientras sus testigos mostraban el acelerado crecimiento prepuberal que en Costa Rica es observable también en humanos.

Se impone la yodación uniforme de toda la sal corrientemente consumida en el país. Hay peligro en la yodación de sólo una parte de la sal.

El aguacate, fruto muy usado en Costa Rica como alimento, posee propiedades tireoestimulantes para cobayos, por vía oral. Esta propiedad no reside en el extracto acuoso ni en el persectol, sino en la fracción grasa. El aguacate contiene además una diastasa proteolítica.

Al estudiar el mecanismo etiológico de las distrofias tiroideas, se desarrolla ulteriormente la hipótesis propuesta en trabajos anteriores, consistente en los siguientes puntos:

(a) Las hormonas glandulares son haptenos, o antígenos incompletos, que acompañados del plasma como vector, son capaces de provocar la formación de autoanticuerpos específicos.

(b) Los autoanticuerpos glandulares limitan el funcionamiento de las glándulas respectivas.

(c) El ciclismo glandular, responsable de los ritmos vitales, como infancia, adolescencia, madurez, y senectud, está regido por estos fenómenos autoinmunitarios.

(d) Las distrofias glandulares tienen su origen también en fenómenos inmunitarios, y su corrección será posible mediante tratamientos hechos con esta misma base.

Se hace referencia a trabajos anteriores en que fueron estudiadas *in vitro* las propiedades de sueros de personas de diferentes edades y de casos de varios tipos de distrofia tiroidea.

Se relatan nuevas experiencias en organismos vivientes que confirman y esclarecen los resultados obtenidos *in vitro*:

Usando suero de conejo hiperinmunizado contra tiroides de buey, y como testigo un suero análogo contra tireoestimulina, se constata en gallinas adultas y en pollos el poder del suero antitiroides para retardar el renuevo de plumaje y su blanqueamiento; es decir, su poder antagónico a la función tiroidea.

Se disocia, mediante doble experiencia en cobayos infantiles y en renacuajos de rana, el poder tireoestimulante de este suero, y su poder antitiroidina. La tiroides del cobayo hasta de 200 gramos está en reposo, pero la inyección de suero leporino antitiroides produce hiperactividad tiroidea.

Los renacuajos, bajo las condiciones experimentales usadas, no son sensibles a la tireoestimulina, pero sí a la tiroidina, que retarda su

crecimiento. Cuando la tiroidina fué incubada previamente con el suero antitiroides, fué morigerado su efecto retardador de crecimiento.

Cuando los cobayos fueron tratados por largo tiempo con el suero antitiroides, se obtuvo inversión de los resultados anteriores; es decir, que los animales adquirían defensas contra tiroestimulina, pues ésta, inyectada al final del tratamiento, no producía hiperactividad.

Cuando los cobayos fueron tratados alternativamente por 5 semanas con suero antitiroides y tiroestimulina, sus tiroides presentaron morfología parecida a la del bocio basedowiano del hombre. Cuando este tratamiento se prolongó por 10 semanas, la morfología histológica de las tiroides era parecida a la del bocio coloide humano. Se obtuvo un resultado parecido cuando los cobayos fueron inmunizados pasivamente a corto plazo con suero antitiroides y con suero antitiroestimulina juntos.

Con un suero de cobayo antiovario leporino, inyectado en coneja impúber, se provocó la ovulación; lo que constituye otro caso en que el suero antiglandular actúa como la estimulina respectiva.

Para evitar los efectos inconvenientes debidos al poder antigénico de las glándulas propiamente, se prepararon peptonas o digestos enzimáticos glandulares carentes en sí de poder antigénico. De manera análoga se prepararon lipoides glandulares con el mismo fin.

En cobayos de 250 gramos la peptona de tiroides pone en reposo la tiroides, antes activa, del animal. Es decir, que la peptona posee poder antagónico a la tiroestimulina del mismo cobayo. Una peptona de testículo bovino, preparada de igual manera, no efectuó preservación de la tiroides de cobayo infantil contra tiroestimulina inyectada posteriormente, mientras que la peptona de tiroides sí la preserva.

En conejos jóvenes la peptona de testículo bovino no ejerció efecto visible, y lo mismo ocurrió en pollos cuando se usó peptona de testículo de gallo.

Peptonas preparadas con ovario humano o de coneja protegieron los ovarios, pero no el útero ni la tiroides, de conejas impúberes que recibieron la peptona y además lóbulo anterior fresco de hipófisis bovina. Cuando en vez de peptona de ovario se usó peptona de tiroides, fueron preservadas exclusivamente las tiroides, y cuando fué de útero la peptona, se preservó el útero pero no los ovarios ni las tiroides. Se señala el valor que puede tener este principio en la terapia de las distrofias glandulares.

Inyectando pequeñas dosis de lipoides de testículo de gallo a largo plazo en pollos de misma raza, no se notó diferencia alguna en caracteres sexuales secundarios entre los tratados y los testigos tratados con lipoides cardíacos, pero las autopsias revelaron marcada atrofia testicular en los tratados con lipoides testiculares, cuyos testiculos presentan al microscopio inactividad en los canales seminíferos, mientras el tejido intersticial permanece intacto. Dado que conejos no fueron afectados por lipoides de testículo de gallo, ni lo fueron gallos por lipoides de testículo de toro o de conejo, el fenómeno se explica por sensibilidad electiva del gallo a lipoides testiculares de su misma especie.

Se citan datos anteriormente publicados, que demuestran: (1) Que el título de las precipitinas antiglandulares del suero humano aumenta en general con la edad; (2) Que en casos de bocio coloide están aumentadas las precipitinas contra tiroides, hipófisis, gonadas y suprarrenales, mientras que en adenoma tubular y bocio de Basedow las precipitinas antitiroides están disminuídas, mientras que las otras muestran ligero aumento.

En doble experiencia en renacuajos y cobayos, los sueros de viejo demostraron mayores propiedades contra tiroidina y contra tireoes-timulina, que los sueros de joven.

Se estudian con las mismas técnicas anteriormente usadas, sueros de personas con bocio hipotiróideo y con bocio hipertiróideo:

Se demuestra en gallinas adultas, por retardo de renuevo de plumaje (pero no por ennegrecimiento, dado un diferente umbral de sensibilidad), el poder antagónico a tiroides del suero de hipotiróideo.

En renacuajos los sueros de hipotiróideo ejercieron antagonismo para tiroidina, mientras que los de hipertiróideo mostraron sinergia con ella.

En cobayos infantiles los sueros de hipotiróideo preservaban la tiroides en mayor o menor grado contra el efecto de tireoestimulina posteriormente inyectada, mientras que los sueros de hipertiróideo mostraban poder tireoestimulante.

En renacuajos los sueros de bocio tóxico manifestaron propiedades tóxicas no atribuibles a tiroxina, sino a secreciones tiroideas viciadas.

Se anotan detalles anteriormente publicados, sobre los efectos benéficos obtenidos en el tratamiento de hipertiroidismo mediante inyecciones de peptona de tiroides de buey.

Se ofrece una explicación del mecanismo probable de la acción terapéutica del suero de animales tiroprivos, inyectado a personas hipertiróideas. El suero del animal etioidado contiene exceso de tireoestimulina (hapteno) que, con el suero del mismo animal como vector, inmuniza al paciente receptor contra su propia secreción tireoestimulante excesiva. Cuando el animal etioidado recibe inyecciones de tiroidina para mantenerlo en vida, su organismo elabora anticuerpos contra tiroides, y su suero contiene entonces tireoestimulina y sustancias anti-tiroides, que inyectadas al paciente, le confieren primero inmunidad pasiva contra su propia secreción tiroidea, y luego inmunidad activa contra tireoestimulina. Se recuerda que un tratamiento experimental análogo produjo en cobayos un bocio coloide aparente.

Se reproducen conclusiones publicadas con anterioridad (1929-30) a los modernos descubrimientos (1934 a la fecha), y basados sobre el

traspaso experimental de características de castrado a pollos, que postulaban la existencia de estimulinas específicamente antagónicas a las increciones testiculares y capaces de suscitar la formación de anticuerpos. Se postulaban también diferencias entre las gonadoestimulinas de cada sexo y se establecía la estrecha relación entre éstas y las hormonas de crecimiento.

En Costa Rica las distrofias tiroideas son debidas tanto a factores exógenos. (la carencia de yodo, corregible por yodación de la sal), como a factores endógenos. Los factores exógenos pueden transformarse en endógenos por traspaso de madre a hijo, y luego establecerse definitivamente en el organismo mediante reacciones somáticas antiglandulares de carácter inmunológico.

SUMMARY AND CONCLUSIONS

Special Normal Physiological Indices must be established for countries like Costa Rica, where climate and other factors influence physiological functions differently from those of temperate countries.

In Costa Rica there is an endemic hypothyroid condition, attributable to lack of iodine and to other factors. Geographical distribution of colloid goiters is correlated with the distribution and intensity of rainfall.

Sugar synthesis in beets and sugarcane grown in Costa Rica is favored by irrigation with infinitesimal quantities of iodine. The growth of cabbages and sweet potatoes, but not their fat content, is likewise favored by iodine. Rabbits fed on these cabbages and sweet potatoes grew normally, while controls showed accelerated prepubertal growth characteristic in Costa Rica of humans also.

It is urgent that all salt commonly consumed in Costa Rica should be iodized. There is danger in iodizing only a part of such salt.

Aguacate (avocado) a fruit much used as food in Costa Rica, contains substances thyrostimulant for guinea pigs when administered orally. This property is not found in the aqueous extract nor in perseitol, but in the fatty fraction. Aguacate contains also a proteolytic enzyme.

In studying the etiology of Costa Rican thyroid dystrophies, a hypothesis advanced in former publications is further developed:

(a) The hormones act as haptenes, or incomplete antigens; but in company with the plasma, which acts as vector, they are able to provoke gland-specific auto-antibody formation.

(b) These auto-antibodies against gland substance limit the activity of their respective glands.

(c) The cyclic nature of gland activity, which is responsible for life periods, such as infancy, adolescence, maturity, and old age, is governed by this auto-immunological mechanism

(d) Glandular dystrophies originate also immunological phenomena, and their correction may be possible through treatment based on such phenomena.

Reference is made to previous work, in which *in vitro* studies were made on the properties of sera from persons of different ages and from cases of various types of thyroid dystrophies. New experiments in living organisms are described, which confirm and clarify the results obtained *in vitro*:

Using serum of a rabbit hyperimmunized against ox thyroid, and as control an analogous serum against thyrostimulin, the antithyroid serum retards renewal and whitening of feathers in hens and cockerels; in other words it shows properties antagonistic to the thyroid function.

The thyrostimulant property and the action antagonistic to thyroidin (thyroid extract) simultaneously possessed by the antithyroid rabbit serum are separately demonstrated by double experiments in young guinea pigs and tadpoles. The thyroid gland of guinea pigs up to 200 grams of weight is at rest, but injection of antithyroid rabbit serum produces thyroid hyperfunction. Tadpoles are not sensitive to thyrostimulin under the experimental conditions used, but they are sensitive to thyroidin, which retards their growth. When thyroidin was previously incubated with the antithyroid serum, its power to retard growth was lessened.

When guinea pigs were treated over a long period of time with the antithyroid rabbit serum, inversion of the former results was obtained: the guinea pigs acquired a defense against thyrostimulin, which, when injected at the end of the treatment, no longer produced hyperactivity.

When guinea pigs were treated alternately with antithyroid serum and thyrostimulin, their thyroids were morphologically similar to Basedow goiter in man. When treatment was extended to 10 weeks, the histological aspect of the thyroids was similar to colloid goiter of man. A similar result was obtained when guinea pigs were immunized passively for a short time with both antithyroid serum and antithyrostimulin serum.

With a rabbit serum immune to guinea pig ovary, ovulation was obtained by injection into immature female rabbit, which is another case in which the anti-gland serum acts like respective stimulin.

In order to avoid the troublesome effects due to the antigenic property of whole gland substance, peptones or enzymatic digests of glands were prepared, which in themselves possess no antigenic power. With the same object in mind, lipoid extracts of glands were also prepared.

Thyroid peptone produces hypofunction of the formerly active thyroid of a 250 gram guinea pig. That is, the peptone is antagonistic to the guinea pig's own thyrostimulin. A peptone of bovine testicle, similarly prepared, did not preserve the thyroid of an infant guinea pig against thyrostimulin subsequently administered, while thyroid peptone did effect preservation.

Bovine testicular peptone had no effect on the development of primary or secondary sex characteristics in young rabbits, nor did cock testicle peptone have any such effect on cockerels.

Peptone prepared from human or rabbit ovary protected the ovaries, but not the uterus or thyroid, of immature female rabbits

treated with the peptone and fresh anterior lobe of bovine pituitary. When thyroid peptone was used instead of ovary peptone, the thyroid alone was preserved, and when uterus peptone was used, the uterus but not the ovaries or the thyroid were preserved. The value this principle may have in therapy of glandular dystrophies is pointed out.

When small doses of cock testicle lipoids are injected over a long period of time in cockerels, no difference whatever in secondary sex characteristics is observed between these and control cockerels treated with heart lipoids, but autopsy shows marked testicular atrophy in those treated with testicular lipoids, whose testicles show inactivity of the seminiferous canals, while interstitial tissue is unaltered. Inasmuch as male rabbits were not affected by cock testicle lipoids, nor cocks by bovine or rabbit testicle lipoids, the phenomenon is explained by specific sensitivity of the cock to testicular lipoids from the same species.

Previously published data are cited, to show: (1) that the titer of anti-gland precipitins in human serum increases in general with age; (2) that in cases of colloid goiter there is an increase in the precipitins against thyroid, pituitary, gonads, and suprarenal glands, while in tubular adenoma and Basedow goiter the antithyroid precipitins are diminished, and the others are slightly increased over normal values.

By double experiments in guinea pigs and tadpoles, greater antithyroid and antithyrostimulin properties are demonstrated in sera of aged persons than in sera of the young.

Using the same techniques described before, sera from patients of hypothyroid and hyperthyroid goiter are studied: A property antagonistic to thyroid is demonstrated in hypothyroid serum, by retardation of plumage renewal in hens, but not by whitening, due to different sensitivity thresholds for retardation and whitening, respectively.

In tadpoles hypothyroid sera were antagonistic to thyroidin, while hyperthyroid sera worked in synergy with it.

In infant guinea pigs hypothyroid sera preserved the thyroids in greater or lesser degree against subsequently injected thyrostimulin, while hyperthyroid sera proved to be thyrostimulant.

In tadpoles sera from patients of toxic goiter showed properties not attributable to thyroxin, but to vitiated thyroid secretions.

Previously published data are recalled, relating to successful clinical treatment of hyperthyroid conditions by means of bovine thyroid peptone.

An explanation is offered for the probable mechanism of the therapeutic action of serum from thyroidectomized animals when injected to hyperthyroid patients. The thyroidectomized animal's serum contains an excess of thyrostimulin (acting as haptene) which, with the serum as vector, immunizes the receptor patient against his own excess of thyrostimulin.

When the thyroidectomized animal receives injections of thyroïdin to keep it alive, its body elaborates antibodies against thyroïdin; its serum then contains both thyrostimulin and antithyroid substances. When this serum is injected into the patient, it confers at first passive immunity against the patient's own thyroid secretion, then active immunity against the patient's own thyroid secretion, then active immunity against thyrostimulin. It is recalled that analogous experimental treatment produced apparent colloid goiter in guinea pigs.

Reproduction is made of conclusions published (1929-30) prior to modern discoveries (1934 to date), and based on experimental transfer of castrate characteristics to cockerels. These conclusions postulated the existence of stimulins specifically antagonistic to testicular secretions and capable of provoking antibody formation. Sex differences were postulated for the gonadotropic stimulins, and a close relationship was postulated between the gonadostimulins and growth hormones.

In Costa Rica thyroid dystrophies are due not only to exogenous factors (such as iodine deficiency, subject to correction by iodizing the salt), but also to endogenous factors. Exogenous factors made be transformed into endogenous factors by transfer from mother to child, and then become established in the body by somatic antiglandular reactions of an immunological nature.

BIBLIOGRAFIA

- 1.—Sancho Jiménez, Fco.—Composición Media de las Orinas Normales de San José de Costa Rica. *Anales del Hospital de San José*, I(1): 55-59. 1915.
- 2.—Picado T., C.—Interpretación de Nuestros Dosajes de Urea en la Sangre. *Anales del Hospital de San José*. II (1): 161-163. 1916.
- 3.—Picado T., C.—Particularidades de biología médica central americana. *Revista Médica Latino-Americana*, Buenos Aires, N° 152. 1928.
- 4.—Beeche C., Luciano, y Picado, C.—Un problema del crecimiento. *Salud*, San José, III (1-12): 9-15. 1940.
- 5.—Picado T., C.—Nuestro problema tiroideo; peligro racial. *Salud*, San José, III (1-12): 16-17. 1940.
- 6.—Picado T., C.—Les broméliacées épiphytes considérées comme milieu biologique. (Thèse de doctorat á la Sorbonne). *Bull Scientifique* (47): 215-360. 1913.
- 7.—Picado T., C.—El yodo, cofermento del metabolismo de los azúcares en las plantas y animales. *Arch. Soc. Biol. Montevideo*. Suplemento. Fasc. III: 737-740. 1931.
- 8.—Zunz, E. Comment l'organisme maintient-il constante la glycémie? *Archivio di Scienze Biologiche*. Vol. XXII (5): 503. 1936.
- 9.—Mazzocco, Pedro.—El yodo en los alimentos, agua, tierra, aire, y tiroides de ovinos de Salta, y la profilaxia del bocio. *Arch. Soc. Biol. Montevideo* (Actas del Congreso Internacional de Biología): 418. 1930.
- 10.—Dupont, Robert.—*Presse Médicale* (5-6): 57. 1941.
- 11.—Picado T., C.—Vaccination contre la sénescence precoce. *Le-François*, París. 1937. 240. pp.
- 12.—Thomson, D. L., Collip, J. B. y Selye, H.—*Jour Am. Med. Assn*. Vol. 116 (2): 132. 1941.

- 13.—Picado T., C.—Inmunización contra la vejez.—*Repertorio Americano*, San José, (16): 58. 1928.
- 14.—Picado T., C.—Propiedades Antigénicas de la sangre de viejo. *Repertorio Americano*, San José (16): 172. 1928.
- 15.—Picado T., C.—Efectos producidos por suero de joven y suero de viejo. *Repertorio Americano*, San José (16): 302. 1928.
- 16.—Picado T., C.—Suero de macho y suero de hembra. *Repertorio Americano*, San José (16): 334. 1928.
- 17.—Picado T., C.—Isoprecipitinas experimentales de joven contra viejo. *Repertorio Americano*, San José (17): 293. 1928.
- 18.—Picado T., C.—Evolution des precipitines normales "anti-glandes-endocrines", en relation avec l'age et l'espece animale. *Comptes Rendus Soc. Biol.* (121): 528. 1936.
- 19.—Picado T., C. y W. Rotter.—Précipitines anti-glandes-endocrines et longévité chez quelques espèces de vertébrés. *Comptes Rendus Soc. Biol.* (123): 869. 1936.
- 20.—Picado T., C. y W. Rotter.—Précipitines naturelles antithymiques et antigonadiques du sérum de cobaye en relation avec l'évolution des glandes respectives. *Revue Française d'Endocrinologie.* (15): 173. 1937.
- 21.—Picado T., C. y W. Rotter.—Précipitines sériques anti-thyroidiennes chez les goitreux. *Comptes Rendus Soc. Biol.* (123): 1111. 1936.
- 22.—Kestner, O.—Antibodies organ-specific against the anterior body of the pituitary gland (Rewett Res. Inst., Aberdeen). *Jour. of Physiol.* (92): 273. 1938.
- 23.—Picado T., C. y W. Rotter.—Précipitinas anti-glándulas-endocrinas en varios trastornos de las secreciones internas del hombre. *Revista Médica Latino-Americana*, XXIV (284). 1939.
- 24.—Jousselin, W.—Cholestérolémie chez les gallinacées. Paris LXXVII. *Revue Scientifique.* (5): 312-320. 1939.
- 25.—Krizenecky, Jaroslav.—Ueber den Einfluss der Schilddrüse un der Thymus auf die Entwicklung des Gefieders bei den Huhnnerkueken. *Roux' Archiv F. Entwicklungsmechanik der Organismen.* (3107) H. 3. Berlin, 1926.
- 26.—Podhradsky, Jan.—Der Einfluss des Hypothyroidismus auf Wachstum und Pigmentierung des Gefieders bei ausgewachseuen Huehnern. *Roux' Archiv.* (B 107) H. 3: 407-422. Berlin 1926.

- 27.—Sainton, P., Simonnet, H. y Barbé, P.—*Société Française de Dermatosologie et de Syphiligraphie*. Sesión de 12 de junio de 1930.
- 28.—Collip, J. B. y Anderson, E. M.—*Jour. Am. Med. Assn.* Marzo 1935.
- 29.—Picado T., C.—Variations des mouches du genre *Sarcophaga* issues de larves nourries sur diverses glandes endocrines. *Bull. Biologique* LXXIII (1-2): 248-254. Paris 1939.
- 30.—Picado T., C. y W. Rotter.—Ueber Modifikationen der Schilddruesenfunktion bei verschiedenen Immunitaetsreakationen. *Endokrinologie*. 21 (2-3). Leipzig 1938.
- 31.—Thevenin, P. E.—Toxicité des lipides tissulaires. Thèse de médecine, Faculté de Lyon. 1935.
- 32.—Picado, C. y W. Rotter.—Précipitines anti-glandes-endocrines et longévité chez quelques espèces de vertébrés. *Comptes Rendus Soc. Biol.* CXXIII: 869. 1936.
- 33.—Picado, C. y W. Rotter.—Untersuchungen ueber die antithyreotropen Stoffe des Blutserums, besonders bei Kropftraegern. *Klinische Wochenschrift* (22): 772-773. 1939.
- 34.—Picado T., C. y Germán Naranjo.—Tratamiento del hipertiroidismo basado en un nuevo principio biológico. *Revista Médica* (Costa Rica). IX (96): 175-177. 1942.
- 35.—Picado T., C.—Influencia del suero de capón en los pollos. *Repertorio Americano* (19): 203. 1929.
- 36.—Picado T., C.—Effets des injections de sérum homologue sur la taille et la croissance des animaux. *Ann. Inst. Pasteur* (44): 584. 1930.
- 37.—Picado T., C.—Titres et travaux scientifiques (1910-1933) de Clodomiro Picado. *Le François*, Paris 1934.
- 38.—Aron, Max.—L'hormone préhypophysaire excito-sécrétrice de la thyroïde. *Revue Française d'Endocrinologie*. VIII (6): 472. 1930.

INDICE DE FIGURAS

Lámina	I. Distribución del bocio y lluvias yodadas en Costa Rica.
"	II. Sinergia de aceites y tiroestimulina.
"	III. Acción tiroestimulante del aguacate por vía oral.
"	IV. Inactividad de los extractos acuosos perseicos y del perseitol.
"	V. <i>Influencia del suero antitiróideo sobre el plumaje.</i>
"	VI. Retardo del emplumamiento por el suero antitiróideo.
"	VII. Suero antitiroides junto con tiroestimulina en cobayos.
"	VIII. Suero antitiroides junto con suero antitireoestimulina en cobayos.
"	IX. Diversas peptonas y tiroestimulina en cobayos.
"	X. Peptona de ovario y peptona de tiroides en coneja.
"	XI. Lipoides testiculares y cardíacos en pollos.
"	XII. Testículos de gallos, tratados con lipoides.
"	XIII. Antitireoestimulina de los sueros humanos normales.
"	XIV. Retardo del emplumamiento por suero de hipotiróideo.
"	XV. Antitireoestimulina en suero de hipotiróideo y testigo
"	XVI. Antitireoestimulina en suero de varios hipotiróideos y testigo.
"	XVII. Antitireoestimulina en sueros desecados de hipotiróideo y testigo.
"	XVIII. Ausencia de antitireoestimulina en bocio tóxico (Basedowificado.)
"	XIX. Sinergia del suero de hipertiróideo y de la tiroestimulina.