

sola etapa; ya que éste depende no sólo de la concentración de la protrombina, sino del porcentaje de conversión de la protrombina en trombina.

Como animales de experimentación se emplearon ratas albinas adultas, de raza Sprague-Dawley, sometidas a una dieta con cantidades adecuadas de vitamina K, por estimarse conveniente ajustarse en todo lo posible a las condiciones clínicas en las que la dieta no sea deficiente en vitamina K, y además medir tan sólo las concentraciones de protrombina. Se administraron dicumarol y menadiona con sonda gástrica, dándose Kykinone por inyección intraperitoneal. Tanto los preparados de vitamina K como el dicumarol se administraron en dosis diarias, practicándose titulaciones de protrombina en el plasma por el método de dos etapas antes citado.

Según los mencionados autores, la notable variación observada en los resultados clínicos obedece a la diversidad de métodos empleados para determinar la protrombina y a la imposibilidad de regular las condiciones de la investigación en los pacientes humanos, como se hace en los animales de experimentación. Asimismo, se ha comprobado que las técnicas en las que se diluye el plasma tienen, al duplicar las determinaciones, variaciones de la normalidad mucho mayores que las técnicas que emplean el plasma íntegro. Es posible que la vitamina K actúe no solamente sobre los factores que rigen la conversión de la protrombina, sino sobre los que regulan su concentración, lo que explicaría la acción protectora que ejerce la vitamina K contra el dicumarol y expuesta por los investigadores que han usado el método de una sola etapa. Los niveles de protrombina determinados por el método de las dos etapas varían considerablemente en las ratas a las que se ha inyectado dicumarol. Después de la baja inicial de protrombina determinada por el dicumarol, se observó una notable etapa de retorno hacia la normalidad. La menadiona y el bisulfito de menadiona a grandes dosis no contrarrestaron en grado apreciable el efecto antedicho sobre los niveles de protrombina en las ratas.

REUMATOLOGÍA

CORTISONA

EL 20 de abril de 1949, en una sesión de la Clínica Mayo, el Dr. PHILIP S. HENCH, reumatólogo, y el Dr. EDWARD C. KENDALL, químico, anunciaron que la cortisona, una hormona de la corteza suprarrenal, producía efectos extraordinarios en la artritis reumatoide y en la fiebre reumática. El descubrimiento fué acogido universalmente como uno de los más grandes de la medicina. No sólo ofrece la primera esperanza real a los millones de pacientes de artritis, una de las enfermedades más antiguas de la humanidad, y de fiebre reumática, que tantas víctimas causa entre los jóvenes, sino que abre también una nueva vía para el estudio de la arterioesclerosis, la hipertensión, el cáncer y muchas otras enfermedades. La observación de los pacientes tratados con cortisona reveló el hecho de que produce un estado de euforia y un aumento de la actividad y de la capacidad psíquicas, lo que hace vislumbrar nuevas posibilidades en el tratamiento de las depresiones.

Aunque la existencia de la cortisona se conoce desde hace más de 15 años, el descubrimiento de sus extraordinarias posibilidades tuvo que aguardar hasta

que se pudiera preparar sintéticamente, pues las glándulas de los animales la producen en cantidades sumamente pequeñas. Esta síntesis puede considerarse como una de las más grandes hazañas de la química. El impulso para emprenderla se produjo durante la última guerra, a consecuencia del rumor de que los alemanes utilizaban la hormona para que sus aviadores pudieran volar cómodamente a alturas mucho mayores. Se prestó crédito al rumor porque se sabía que la cortisona permite al organismo funcionar con un aporte reducido de oxígeno. El rumor resultó falso, pero hizo que el Gobierno norteamericano prestara su apoyo a una investigación en gran escala, cuyos resultados en lo futuro podrán quizá parangonarse con los que se esperan de la utilización pacífica de la energía atómica.

El mérito de la síntesis corresponde en gran parte a dos hombres y dos instituciones: el Dr. KENDALL y la Mayo Clinic, y el Dr. LEWIS H. SARETT y MERCK and Company, de Rahway (Nueva Jersey). El Dr. KENDALL hizo los primeros trabajos en el aislamiento de la cortisona de la corteza suprarrenal, el descubrimiento de su compleja estructura química y varias de las fases principales hacia su síntesis. El Dr. SARETT terminó la tarea de la síntesis después de tres años de arduo trabajo. Fué esta la primera vez que se logró la síntesis de una de las numerosas hormonas de la corteza suprarrenal.

Las primeras partículas microscópicas de cortisona fueron producidas por el Dr. SARETT el día de Nochebuena de 1944, pero hasta septiembre de 1948 no se dispuso de cantidad suficiente para que pudiera ser ensayada por el doctor HENCH, quien desde hacía muchos años tenía la convicción de que la cortisona sería eficaz en el tratamiento de la artritis.

Mientras se trabajaba en la síntesis de la cortisona, en los laboratorios de investigación de Armour and Company, de Chicago, los científicos buscaban métodos eficaces para concentrar una hormona de la hipófisis, conocida como ACTH (hormona adrenocorticotropa), que estimula la corteza suprarrenal para que segregue sus diversas hormonas, incluida la cortisona.

Casualmente, la cortisona de MERCK y la ACTH purificada de ARMOUR se obtuvieron casi al mismo tiempo. Por ello, cuando HENCH y KENDALL presentaron su famosa comunicación pudieron informar que la cortisona y la ACTH producían el mismo notable efecto en la artritis y la fiebre reumática. Pero ninguna de las dos hormonas puede producirse más que en cantidad insignificante en comparación con la enorme demanda. La razón de la escasez de la cortisona es que el único material a partir del cual puede obtenerse en la actualidad es una pequeña fracción de la bilis de buey, el ácido desoxicólico, y porque el proceso de obtención requiere tantas transformaciones complicadas—39 en total—, que el producto final no es más que el 1 por ciento del material de partida. Por ello se requiere la fracción de bilis de 40 animales sacrificados para proporcionar la dosis diaria de sostenimiento de un paciente de artritis: 100 miligramos.

Como ni la cortisona ni la ACTH producen la curación sino que han de administrarse de modo regular como la insulina en la diabetes, resulta que se requerirían 14.600 animales sacrificados para mantener a un paciente durante un año. Sobre esta base, los 7 millones de artríticos de los Estados Unidos requerirían la cifra astronómica de 100.000.000.000 de cabezas, más de diez veces el total de animales en el país.

En cuanto a la ACTH, se necesitan las hipófisis de 400.000 cerdos para obtener una libra de la hormona. En la actualidad, la cortisona se produce a razón de 200 gramos al mes, mientras que la ACTH se produce a razón de cinco libras mensuales.

Por ello resultó sumamente alentadora la noticia, conocida el 15 de agosto de 1949, de que la semilla de una planta africana—*strophantus sarmentosus*—

produce una substancia que podría servir como sucedáneo del producto animal, y que el Presidente Truman había enviado una expedición a Liberia para obtener semillas de la planta con fines del posible cultivo en gran escala y de investigación en regiones tropicales de todo el mundo.

Esta planta sarmentosa crece abundantemente en Liberia. El nuevo descubrimiento abre amplias perspectivas para el cultivo de la planta en gran escala en este país, donde ya existen plantaciones americanas de caucho y donde el capital americano está invirtiendo grandes sumas para el desarrollo de los recursos de la república. En muchos otros países tropicales podrá contribuir el cultivo de esta planta a elevar considerablemente el nivel de vida de sus habitantes. Como la planta sarmentosa crece sólo en regiones ecuatoriales, puede llegar a ser una de las más importantes fuentes de ingresos para países tales como Venezuela, las Filipinas y las Indias Orientales, aparte de grandes zonas del Africa ecuatorial.

Aunque la planta permitirá finalmente producir cortisona en la cantidad deseada, no resuelve el problema de un modo inmediato. Han de transcurrir unos cinco años para que la planta dé semillas y se requerirá quizá la plantación de cinco a diez millones de hectáreas, lo que no podrá hacerse antes de que haya transcurrido cierto número de años.

La substancia química que proporciona la semilla se conoce con el nombre de sarmentogenina. Fué aislada por primera vez en el Instituto Rockefeller de Investigaciones Médicas, de Nueva York, por los doctores WALTER A. JACOBS y MICHAEL HEIDELBERGER en 1915 a partir de cierta cantidad de semillas de estrofantó de origen comercial, calificadas por error como *strophantus hispidus*. Desde entonces, otras muestras de semillas definitivamente identificadas como *strophantus hispidus* se ha visto que proceden de una especie diferente del mismo género. Por desgracia, no se conservó ninguna de las primitivas semillas.

Después de años de nuevas investigaciones y ensayos por parte de los doctores JACOBS y HEIDELBERGER se llegó a encontrar otra muestra de estrofantó que contenía la evasiva substancia original, entonces innominada. Finalmente la extrajeron de unas semillas procedentes, según se creía, del *strophantus sarmentosus*, y por ello dieron al producto el nombre de sarmentogenina.

Sin embargo, el misterio original no estaba en modo alguno resuelto. En primer lugar, el aislamiento de la sarmentogenina por segunda vez no demostraba que el producto original procediera de las mismas semillas. Además, la identificación de la segunda muestra de semillas no era absolutamente segura. Para complicar aun más el problema, se comprobó que otras muestras de semillas, también identificadas como sarmentosas, no contenían sarmentogenina.

Más recientemente, un grupo de químicos suizos, en el laboratorio del profesor TADEUS REICHSTEIN, en Basilea, aisló también sarmentogenina de una pequeña muestra de semillas identificadas provisionalmente como sarmentosas. Cuidadosas comparaciones de las semillas con otras seguras de *strophantus sarmentosus* han llevado a la convicción de que se ha puesto definitivamente en claro el origen de la misteriosa substancia.

Esto, sin embargo, no elimina la posibilidad de que otras especies de estrofantó, y posiblemente otras plantas, puedan también proporcionar sarmentogenina. Pero por el momento la semilla sarmentosa es la única. Una reciente expedición a Africa, dirigida por el Dr. REICHSTEIN, que pasó nueve meses recogiendo semillas de *strophantus sarmentosus* y de otras especies, ha reunido por fin materiales que prometen aclarar algunos de los enigmas que aun persisten.

Por ejemplo, los primeros estudios indican que la presencia de sarmentogenina en las semillas depende de cierto número de factores, tales como el suelo en que crece la planta. Otros estudios indican que sólo las semillas de plantas

altas, bien expuestas a la luz solar, producen sarmentogenina. Esto explicaría el misterio de por qué algunas semillas no contenían la substancia.

Uno de los aspectos más prometedores de la sarmentogenina es el hecho de que su estructura química está mucho más próxima a la de la cortisona que la del ácido desoxicólico, del que se obtiene actualmente. Se requieren 37 transformaciones químicas para obtener del ácido la cortisona. Ello hace que este sea el procedimiento más complicado y costoso en todo el campo de la química. La sarmentogenina, por otra parte, está 17 pasos más cerca de la cortisona que el ácido de la bilis. Esto significa que se requerirían sólo 20 transformaciones —y posiblemente menos— para convertirla en la hormona sintética.

Esto conduciría, naturalmente, a la obtención de una cantidad mucho mayor del producto final; a mayor sencillez en los métodos de producción y, por lo tanto, a un precio que estuviera dentro de los medios de las personas que la necesitan urgentemente.

Los estudios preliminares indican que se requeriría alrededor de una tonelada de semillas para satisfacer las necesidades de cortisona de un paciente artrítico durante un año, o sea, unos siete millones de toneladas al año sólo para los artríticos. Además, serían necesarios otros muchos millones de toneladas para otras enfermedades en las que se espera que sea útil la cortisona.

UROLOGÍA

ESTUDIO DE LOS TUMORES TESTICULARES

EN un reciente informe de SCULL y PARHAM se discute el tumor de células intersticiales desde los puntos de vista clínico y anatomopatológico. Presentan tres raros tumores, un tumor testicular de aspecto parecido a la corteza suprarrenal, un adenocarcinoma multiquístico y un adenocarcinoma de la red de HALLER. Se clasifican y discuten brevemente cierto número de neoplasias testiculares diversas. Los tumores primarios y las lesiones metastáticas extirpados quirúrgicamente, se fijaron en ácido acético de Zenker, solución de formaldehído al 4 por 100 o ambas cosas, se incluyeron en parafina y se tiñeron con eosina-azul de metileno, hematoxilina-eosina o con ambas cosas. En los casos indicados se emplearon las tinciones para la grasa y para el tejido conectivo.

El tumor de células intersticiales comunicado se presentó en un hombre de 55 años, que estaba libre de metástasis diez años y siete meses después de la operación. El tumor, el epidídimo y el cordón pesaban 305 gramos. El tumor medía 8 centímetros de diámetro. Había grandes cantidades de sangre coagulada. En la periferia había un borde de tejido amarillo opaco.

Microscópicamente, el tumor estaba compuesto de cordones y láminas de células poliédricas dispuestas a lo largo de espacios sinuosidales que contenían vasos sanguíneos. Las células estaban caracterizadas por citoplasma acidófilo ligeramente granular, distribuido formando un denso centro rodeado de un estrecho halo pálido. Los límites celulares eran precisos. Algunas células contenían pequeños glóbulos pardoamarillentos en su citoplasma. Los núcleos eran