

La patogenia de la demencia precoz

(Colaboración especial)

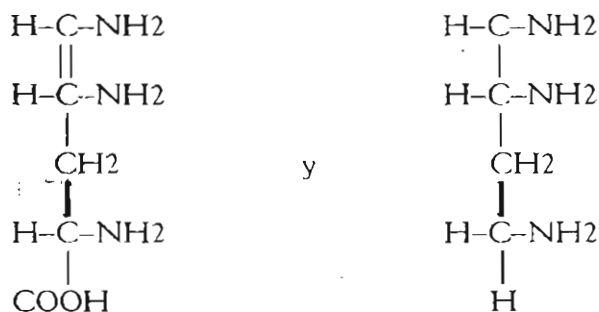
POR EL DR. BAYARD HOLMES

Numerosos autores han demostrado claramente que la demencia precoz se halla siempre asociada a profundas lesiones anatómicas e histopatológicas. El trabajo de RANAUDIE (1) constituye un sumario admirable de estos hallazgos. C. V. MONAKOW y S. KITABAYASHI (2) han demostrado más recientemente que el plexo coroideo se halla afectado, inflamado y atrofiado de modo uniforme en la demencia precoz. En ambos casos, estos autores concluyen que la demencia precoz pertenece al grupo de las autotoxemias. Esta es una teoría que he defendido en repetidas ocasiones, hace mucho tiempo, apoyado con datos clínicos y de laboratorio.

La clave del origen posible de las toxinas se obtuvo por primera vez, observando que los pacientes con demencia precoz siempre padecen de constipación crónica. Los pacientes se hallan estreñidos de modo peculiar, porque el anillo de Cannon, que en estado normal no funciona en el hombre, se halla tan ajustado en estos pacientes que, una comida de bario que atraviesa todo el intestino delgado, normalmente en menos de seis horas, en estos enfermos se queda, con frecuencia, en el ciego durante cinco días y aún se ha encontrado partes de ella al cabo de tres semanas y hasta más (3). La parte de los alimentos que no se ha absorbido en el intestino delgado, a causa de su permanencia prolongada en el ciego, se mostrará mucho más propensa a una putrefacción destructiva de lo que sucede normalmente. Los productos de tal putrefacción son muchos y va-

riables, dependiendo 1.º del microbio que actúa; 2.º de las condiciones de nutrición; 3.º de la temperatura, y 4.º de la concentración de hidrogeniones en el medio. De estos productos, las aminas producidas por la descarboxilación de los aminoácidos parecen ser los más tóxicos. Estas aminas pueden dividirse en dos grupos, las monoaminas, tales como la amilamina y la tiramina, y las diaminas, tales como la putrescina, la cadaverina y la histamina. Las monoaminas elevan la presión sanguínea y, por lo que sabemos, son menos tóxicas que las diaminas. Las diaminas hacen bajar la presión sanguínea y de todas las diaminas conocidas, la diamina derivada de la histidina por descarboxilación es la más tóxica (4).

KOESSLER y HANKE (5) han propuesto recientemente la formación de otro grupo de aminas, que se podrían quizás llamarse triaminas, y que son productos posibles del metabolismo bacteriano. Estos compuestos, también derivados de la histidina, se representan en la fórmula siguiente:



A juzgar por esta fórmula, podríamos predecir que estas triaminas se parecen fisiológicamente a la histamina. Por desgracia no sólo no poseemos literatura sobre las propiedades fisiológicas de estos compuestos, sino que parece que no se han preparado tampoco los mismos compuestos. Son interesantes en particular, porque aunque contienen la parte activa del anillo imidazólico, sin embargo falta el anillo mismo; de modo que los compuestos no producen sus reacciones de coloración características y por consiguiente podrían pasarse desconocidas fácilmente.

El microbio que más abunda en el aparato digestivo es el *B. coli communis*. La labor de MELLANBY y TWORT (6) y la de KOESSLER y HANKE (5) ha demostrado que ciertas razas de este microorganismo puede en ciertas circunstancias producir histamina de la histidina. A fin de comprobar el aserto de que la demencia precoz es una toxemia debida a la absorción de toxinas del aparato digestivo, no se ne-

cesita pues buscar más en las heces el *B. aminophilus intestinalis* de BERTHOLET y BERTRAND (7). Sería mucho más instructivo inocular un medio sintético, tal como emplearon KOESSLER y HANKE, con una muestra de las heces de un esquizofrénico y analizar el líquido resultante según el procedimiento recomendado por estos autores (5). Si esta mezcla microbiana pudiera producir histamina invariablemente, constituiría una prueba poderosa de la teoría toxémica, aún con ausencia de la histamina, ya que podrían existir otras sustancias tóxicas, quizás las precitadas triaminas debidas a la putrefacción, y cuya existencia podría establecerse biológicamente.

Hace algún tiempo JULIUS RETINGER (8) demostró que las heces de los pacientes con demencia precoz contenían sustancias hipotensoras que se comportaban como la histamina y que las heces normales se hallaban, por lo general, libres de tales sustancias. Ahora que se ha descubierto un método químico mucho más delicado y fidedigno para calcular la histamina (5), deben repetirse estos experimentos para averiguar si la substancia hipotensora que se encuentra en las heces es o no histamina.

Desde hace algunos años he sostenido y expresado (9) la opinión de que la demencia precoz se debe a toxinas producidas por la acción de las bacterias en el intestino. Aunque puedan producirse toxinas semejantes en el individuo normal, su cantidad debe ser mucho más pequeña a causa de la rapidez con que se deshidrata el contenido intestinal en el ciego y se desagua en el colon en estado sólido. El esquizofrénico posee un colon espasmódicamente ocluido, que hace que el proceso de descomposición dure mucho. En estas circunstancias la pared cecal activa, absorbe grandes cantidades de sustancias tóxicas, que luego pasan a la sangre y al hígado. Este desintoxicador supremo destruye las toxinas en tanto que su concentración no sea demasiado grande. Llega un momento, sin embargo, cuando las toxinas pasan del hígado a la circulación general, en que producen una degeneración gradual, selectiva, y mortífera, que al fin comprende el tejido cerebral y quizás el plexo coroideo.

Esta opinión se comprueba por los siguientes hechos: 1.º La presión sanguínea en los pacientes con demencia precoz es siempre baja y una inyección de adrenalina, en vez de producir una elevación marcada como sucede en los individuos normales, por lo general hace que la presión sanguínea disminuya todavía más. La manera peculiar como se comportan los individuos a quienes se les ha administrado cornezuelo de centeno, es indudablemente muy sugestiva en este sentido. El cornezuelo de centeno contiene histamina (10). Su administración produce una disminución marcada de la

presión sanguínea, que no puede elevarse con una inyección ulterior de adrenalina. 2.º Los miembros de los pacientes con demencia precoz se hallan a menudo cianosados, edematosos y fríos y de cuando en cuando equimóticos y necróticos. Las venas palpebrales y de la pared abdominal se hallan también muy hipertrofiadas. Aquí tenemos de nuevo una semejanza pronunciada con el ergotismo. 3.º El ptialismo es con frecuencia uno de los síntomas molestos de la demencia precoz. La histamina es un poderoso estimulante salivar. 4.º La iniciación aguda de la demencia precoz está asociada con aliento acetónico, traspiración aromática y orina que huele a flores de azahar. Estas son las características de la acidosis. En estas circunstancias bastaría que el contenido intestinal ofreciese una concentración elevada de hidrogeniones, para favorecer la producción de histamina, por la acción del colibacilo sobre la histidina.

Quizás sea pertinente observar aquí, que algunos de los síntomas molestos de cualquiera acidosis, pueden quizás deberse a las aminas. Es un hecho bien establecido que la excreción de amoniaco aumenta de modo muy marcado en los casos de acidosis. El amoniaco se forma de los ácidos amínicos por un proceso de desaminación. A fin de que este amoniaco resulte útil como neutralizador de la acidez, el resto de la molécula aminoácida, con un grupo carboxílico accesorio, tiene que oxidarse hasta formar bióxido de carbono. Aunque este es indudablemente el proceso normal, podrían presentarse ocasiones en las que la cantidad de ácido producido fuera tan excesiva que no resultara adecuado el proceso normal de neutralización. En estas circunstancias *las células normales del cuerpo podrían descarboxilizar los aminoácidos lo cual produciría, en un tiempo, una base más poderosa que el amoniaco*. Las aminas generadas de este modo producirían en ese caso una toxemia.

Aunque los cuatro puntos paralelos ya mencionados, revelan que la demencia precoz se halla asociada con una serie de síntomas que semejan mucho la intoxicación histamínica, quedan todavía varias cosas por considerar antes de que podamos concluir definitivamente que la histamina o una substancia farmacológicamente semejante, sea el factor determinante en el complejo sintomatológico conocido con el nombre de demencia precoz: 1.º ¿Se sabe que la histamina, o alguna substancia que contenga esta amina, produzca demencia? 2.º ¿Producirá la ingestión continua de histamina atrofia del tejido nervioso y de otros órganos que semejen demencia precoz? 3.º ¿Mejoran los pacientes con demencia precoz, cuando se toman medidas para impedir la putrefacción intestinal intensa, que acompaña tan constantemente esta enfermedad?

¿Se sabe que la histamina o alguna substancia que contenga esta amina haya producido demencia?—La histamina en forma pura, nunca ha sido ingerida por el hombre en cantidades suficientes, ni durante un período de tiempo suficientemente prolongado, para permitir asertos precisos sobre sus efectos; pero el cornezuelo de centeno, cuya constituyente más potente es la histamina, ha causado mucha intoxicación en toda Europa y en Rusia en particular. Se conoce y describe este estado bajo el nombre de ergotismo epidémico. G. A. KOLASSOW, en su revista de la literatura rusa sobre el ergotismo, ha demostrado que 27 por ciento de todos los casos de intoxicación ergótica *han revelado alguna forma de psicosis deteriorante muy semejante a la demencia precoz* y que estos estados se presentan casi exclusivamente en los adolescentes, dejándolos, si sobreviven a los otros síntomas de la enfermedad, en un estado mental permanentemente subnormal, si no permanentemente dementes.

¿Producirá la ingestión continua de histamina inflamación y atrofia del tejido nervioso del cerebro y de los tejidos de otros órganos constituyendo lesiones semejantes a las que caracterizan la demencia precoz?—Por desgracia no se han hecho ni en Europa ni en América investigaciones que resuelvan este problema. Hasta el último trabajo de KOESSLER y HANKE, no había disponible ningún método para producir la histamina en tales cantidades y de tal pureza como la que requiere el problema. La histamina se halla ya de venta. El problema se halla bastante bien expuesto. Se han reconocido y descrito específicamente las lesiones cerebrales, coroideas, retinianas y gonádicas y pueden estudiarse en las obras de SOUTHARD, MOTT, ALZHEIMER, RENAUDIE, BLIN, TODD y CARLO CENI. El problema es un *major opus* del mayor interés práctico, social, terapéutico y económico y que merece la mayor atención de parte de los hombres de ciencia más activos y el apoyo de los directores y regentes de fondos de investigación de sentido más práctico.

Los escasos conocimientos que poseemos hoy día sobre los efectos de la histamina pura, impulsan al autor a predecir que no se producirán lesiones celulares permanentes por el uso de la histamina pura y sin combinar. Los resultados mortales de la intoxicación histamínica son tan rápidos que no den tiempo para que se manifieste la destrucción y degeneración celular. Sin embargo, la falta completa de lesiones histopatológicas en los animales, de experiencia, ha causado siempre confusión y suscitado hipótesis dudosas.

No se han determinado todavía los efectos de la histamina. La composición química de esta substancia es todavía problemática, aunque se puede reconocer con facilidad y dosar definitivamente por el método de KOESSLER-HANKE. Algunos casos de intoxicación

con sustancias que contienen imidazol (por ejemplo, el cornezuelo de centeno), revelan lesiones histopatológicas y de otra clase que se parecen a las lesiones cerebrales de la demencia precoz. Esto se ha observado también en los raros casos en los que se ha inyectado histamina, de acción biológica incierta, en un animal sin producir la muerte súbita que se esperaba.

De modo que aunque este *opus* se halla tan bien delineado, pues, se ha aislado la histamina pura, se ha establecido los métodos de investigación cuantitativa a base de reacciones de coloración y se ha proporcionado una gran cantidad de pormenores químicos, biológicos y serológicos, los datos disponibles exigen que se amplie la investigación a los productos que contienen imidazol, procedentes de los cultivos de las bacterias intestinales, de todas las razas que se encuentran en el ciego.

Se ha dedicado mucho estudio e investigación al *B. coli communis*, pero no bastan para proporcionar los datos que se necesitan para esta investigación, pues, sólo se conocen las diferencias más sorprendentes en las condiciones de su vida, la rapidez de multiplicación de las varias razas que hay de ese microbio, y la diferencia, igualmente sorprendente, en los productos de su desarrollo, aún en las mismas circunstancias y en medios idénticos.

Debemos, pues, esperar, con toda confianza, la resolución de este problema y de las cuestiones subsidiarias que lógicamente comprende. Pero entre tanto hay grandes oportunidades para emplear terapéuticamente las hipótesis que sugieren nuestros conocimientos escasos y fragmentarios.

Aunque no existe prueba de que la histamina produzca lesiones celulares en los animales de experimentación, semejantes con las que se encuentran en la demencia precoz, tenemos pruebas de que la histamina combinada (cornezuelo de centeno) si produce lesiones y síntomas celulares semejantes a los de aquella enfermedad.

*¿Se curan o mejoran los pacientes con demencia precoz cuando se toman medidas para impedir la putrefacción cecal y colónica con la que se halla asociada esta enfermedad tan constantemente?—*Esto es pedirnos un experimento clínico. No es un tipo de investigación muy a la moda hoy día, pero sí uno que complace mucho a los amigos del paciente y que no debe despreciarse. En otros artículos, en particular en las comunicaciones publicadas en *Dementia Praecox Studies* en 1918 y 1919 sobre los pacientes examinados en mi laboratorio, se observará que usé tres métodos distintos para desintoxicar a los esquizofrénicos.

En un grupo de casos probé el procedimiento empleado en los adictos al alcohol, la morfina y la cocaína, conocido con el

nombre de Tratamiento Towns-Lambert. Los remedios me los proporcionó bondadosa y generosamente el mismo Mr. Towns. Aunque mi grupo de ayudantes hizo todo lo que pudo, como no estaban familiarizados con el empleo de los remedios, apenas se atrevieron a llevar a cabo el osado experimento. De todos modos, los resultados fueron negativos.

Obtuvimos un éxito algo mayor con la desintoxicación por medio de la inyección intravenosa de grandes cantidades de solución salina normal (v. *Dementia Praecox Studies*, I, 1919, pp. 49-60, 61-66, 105-110 y II, 1919 pp. 147-149). Sin embargo, la mayoría de mis pacientes no experimentaron cambios por las inyecciones intravenosas, repetidas y frecuentes, de grandes cantidades de soluciones isotónicas estériles. De paso deseo observar que también probé grandes inyecciones intravenosas de una solución glucosada muy saturada, sin una sola mejoría.

En el mismo grupo de pacientes el temor de una toxemia nutricional sugirió el empleo de «vitamina». El Dr. JULIUS RETINGER preparó de las cortezas de arroz una cantidad considerable de extracto alcohólico, pero resultó completamente ineficaz en la demencia precoz, aunque curó a dos chinos de beriberi de modo casi milagroso, revelando de este modo su buena preparación y su potencia.

Después de estos experimentos fué que atacamos el éstasis cecal por la apendicostomía. La comida de barió había demostrado un retardo cecal donde está el anillo de Cannon, que se comprobaba cincuenta y cuatro horas y a veces hasta semanas después de la ingestión. Practicamos la apendicostomía, después que se había demostrado en cada caso la ineficacia del enema.

Había mucho que aprender para poder hacer una apendicostomía eficaz y permanente, lo cual no podía averiguarse en la literatura sobre este asunto. Encontramos lesiones patológicas más o menos marcadas en la región cecal de casi todos los pacientes. Algunos tenían un apéndice muy engrosado, en otros la luz del apéndice se hallaba casi obliterada, en algunos el apéndice era retrocecal o se hallaba, por alguna causa, alejado de la pared abdominal y por último, en un caso el apéndice habíase autoamputado, después de una peritonitis, que había sepultado por completo el ciego, de modo que el cirujano en el momento de operar confundió un asa o el colon transversal por el *caput caeci*.

La organización del servicio del *Cook County Hospital*, en el que se verificaron muchas de estas operaciones, colocó a los pacientes en manos de distintos cirujanos. El número de pacientes tratados según este procedimiento es todavía demasiado pequeño para formar idea de su valor. No tenemos la menor duda, sin embargo,

de que la apendicostomía y la irrigación diaria, prolongada, del ciego, con diez litros o más de agua edulcorada tibia, a una temperatura de 100° F. (37. 8 C.) cinco horas después de la última comida del día, produce mejoría física y mental (v. *Dementia Praecox Studies*, I, 1919, pp. 28-29, pp. 129-148, pp. 202-212, pp. 260-267, y II pp. 89-95, pp. 173-177, pp. 180-184, pp. 252-256).

Sólo debe esperarse un efecto de la irrigación cecal a través de la apendicostomía y es que haga cesar la putrefacción del contenido cecal. Si las toxinas producidas en el ciego han destruído ya los elementos celulares y los elementos glandulares del plexo coroideo y de otras glándulas endocrinas, su detención no restaurará los tejidos perdidos. Todo lo que puede esperarse fundadamente es que cese el proceso destructivo y la oportunidad de que se repare y restaure el funcionamiento, es decir, reeducación y rehabilitación.

Aunque es indudable la eficacia de este método, porque hace abortar el progreso de la enfermedad, no debe desatenderse, sin embargo, ningún otro medio de reponer al paciente. Además, aunque la causa de la intoxicación se halla en los tejidos y no se debe al efecto directo de las bacterias del ciego, no puede negarse el valor de los enemas. Sin embargo, si se demuestra perentoriamente que la causa de la toxina se encuentra en el ciego, es probable que se descubra algún método más sencillo, de aplicación más precoz y universal. Un remedio de esta naturaleza se encontró para la amebiasis, después que la apendicostomía había demostrado su valor en esa enfermedad.

Lo que más se necesita en la demencia precoz es investigación científica en gran volumen, que corresponda a la pérdida anual de jóvenes (20,000 al año en los Estados Unidos) y a los gastos que causa la custodia pesimista de nuestros 160,000 pacientes en los Manicomios del Estado.

30 NORTH MICHIGAN AVENUE, Chicago.

BIBLIOGRAFÍA

1. HENRI RENAUDIÉ: «Dementia Praecox Studies», 1919, vol. 2, p. 97. Et Theses 12. Montpellier, 1916. 100 pp.
2. MONAKOW, C. C., y KITABAYASHI, S.: *Ibid.*, p. 185. Et «Schweitzer. Arch. f. Neur. u. Psych.», 1919. IV. 363-376.
3. HOLMES, B.: *Ibid.*, vol 1-3.
4. BARGER, G., y DALE, H. H. «Jour Physiol.», 1910, XII, 19.

5. KOESSLER, KARL K., y HANKE, M. T.: «*Jour. Biol. Chem.*» 1919, XXXIX, 497, 521, 539.
6. MELLANBY y TWORT: «*Jour Physiol.*», 1912-13, XIV 53.
7. BERTHOLET y BERTRAND: «*Comp. rend. de l'Academ. des Sciences*», vol 154, 1643. 1886.
8. RETINGER, JULIUS: «*Clinical Medicine*», 1916.
9. HOLMES, B.: «*Dementia Praecox Studies and Friends of the Insane*», 1912.
10. BARGER y DALE: «*Jour Physiol.*», 1910, XLI, 499.
11. KOLOSSOW, G. A.: «*Geistesstörungen bei Ergotismus*», «*Arch. f. Psych. u. Nervenkrankheit*», 1914, LIII, 1118. English trans. Holmes y Solle, Chicago «*Medical Record*» 1916. 38. 271.

