

ANTIOQUIA MEDICA

VOL. 22 No. 4 — 1972 — ANTIOQUIA MEDICA — MEDELLIN - COLOMBIA

Organo de la Facultad de Medicina de la Universidad de Antioquia y de la Academia de Medicina de Medellín — Continuación del "Boletín Clínico" y de "Anales de la Academia de Medicina". Licencia N° 000957 del Ministerio de Gobierno. Tarifa para libros y revistas editados en Colombia. Permiso N° 258, Administración Postal Nacional.

Dr. David Botero R.
Decano Facultad de Medicina

Dr. Oscar Duque Hernández
Presidente de la Academia

EDITOR:

Dr. Alberto Robledo Clavijo

ASISTENTE:

Dr. Jaime Restrepo Cuartas

CONSEJO DE REDACCION:

Dr. Hernán Vélez A.
Dr. Mario Robledo V.
Dr. Iván Jiménez R.
Dr. Oscar Duque H.
Dr. Alfredo Naranjo V.
Dr. David Botero R.
Dr. Hugo Trujillo S.

Dr. Sixto Eduardo Ospina
Dr. Alvaro Velásquez O.
Dr. William Rojas M.
Dr. Juan Antonio Montoya O.
Srta. Melba Aristizábal
Dr. Antonio Vélez Z.

CONTENIDO

EDITORIAL

- A los profesores, estudiantes y empleados de la Facultad de Medicina de la Universidad de Antioquia. *Dr. David Botero Ramos*..... 335
- La inmunodifusión en Gel de Agar y la inmunofluorescencia en el diagnóstico de las micosis pulmonares. *Doctora Angela Restrepo Moreno* 337
- Tratamiento de la intoxicación procainica experimental en el perro.
Dr. Jairo Isaza C., Srta. Silvia García J. 347
- Estudio clínico-epidemiológico y toxicológico de las intoxicaciones atendidas en el Hospital Infantil de Medellín 1966-1969. *Dres. Darío Córdoba Palacio, Jairo Echeverri Echeverri, Elsa Heredia de Córdoba, Bernardo Montilla Plata*..... 359
- Avances en fisiología: Motilidad intestinal y su control.
Dr. Alejandro Mendoza C. 399
- Teniasis. Presentación de 74 casos, dos de ellos con infección múltiple.
Dres. Arturo Pineda G., David Botero R., César Bravo R. 417
- Noticias de la Facultad de Medicina 423

A LOS PROFESORES, ESTUDIANTES Y EMPLEADOS DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD DE ANTIOQUIA

Al recibir el cargo de Decano Encargado de la Facultad de Medicina, deseo presentar un sincero saludo a todos los miembros de esta Institución, con quienes mantendré un permanente diálogo, el cual espero permitirá encontrar las soluciones necesarias para los cambios y mejoras que en este momento se requieren.

Deseo dejar clara mi posición sobre algunos puntos de interés general:

1. *Nombramientos de Jefes de Departamento.*

Los candidatos serán presentados al señor Rector de la Universidad, después de conocer la opinión de la totalidad del profesorado de cada departamento. Se oirá también el concepto de los Directores del Hospital Universitario para los nombramientos relacionados con los Departamentos Clínicos y Quirúrgicos. Serán bienvenidas las sugerencias de otros grupos de la Facultad.

2. *Cambios académicos.*

La orientación de la enseñanza médica, como una profesión de servicio a la comunidad, el aumento del número de estudiantes en nuestra Facultad y la creciente tendencia a la socialización de la Medicina, hacen indispensable que haya cambios urgentes en la metodología docente y en las metas que se persiguen para la formación de nuestros médicos. Para esto se desarrollarán las siguientes actividades:

a) Estudio de todos los Departamentos y Secciones, por diferentes comisiones que analizarán la eficiencia académica y

propondrán las modificaciones necesarias para su mejoramiento.

b) Absoluta exigencia en el cumplimiento de horarios y funciones asignadas al personal docente y no docente de la Facultad.

c) Distribución de los profesores en diferentes Instituciones de Servicio Médico, distintas al Hospital Universitario, en las cuales se impartirá enseñanza.

d) Fortalecimiento del Departamento de Educación Médica, el cual se encargará de planear la docencia de manera coordinada y eficiente.

3. Docencia a nuevos estudiantes y admisiones.

La enseñanza clínica a los actuales grupos numerosos, se hará en varios hospitales y clínicas de Medellín y ciudades cercanas, además del Hospital San Vicente de Paúl. Se harán todos los esfuerzos para que el nivel científico de la enseñanza sea muy bueno. Los estudiantes ya admitidos en la Facultad de Ciencias y Humanidades como aspirantes a la Facultad de Medicina, pasarán a ésta semestralmente hasta agosto de 1973 cuando hayan cumplido el número de créditos exigidos por la Universidad. A partir de esa fecha la admisión continuará anualmente.

4. Actitud ante el estudiantado.

Se propiciará el diálogo frecuente con estudiantes de pre-grado y post-grado; se mantendrá la representación en los diferentes consejos y sus opiniones serán recibidas con gran interés. Al mismo tiempo se exigirá estricto cumplimiento en horarios y actividades académicas así como en lo relacionado con las normas disciplinarias existentes en la Universidad.

David Botero Ramos

LA INMUNODIFUSION EN GEL DE AGAR Y LA INMUNOFUORESCENCIA EN EL DIAGNOSTICO DE LAS MICOSIS PULMONARES +

DRA. ANGELA RESTREPO MORENO *

A. INTRODUCCION:

Las modernas técnicas serológicas han facilitado el diagnóstico de las micosis pulmonares, haciendo más sencilla la determinación de anticuerpos circulantes. Tal vez ninguna de tales técnicas ha demostrado tanta utilidad como la inmunodifusión en gel de agar (ID), originalmente descrita por Ouchterlony (39) y aplicada inicialmente por Heiner (16) al diagnóstico de la histoplasmosis. Esta prueba, casi siempre cualitativa, hace posible la observación directa de la unión antígeno-anticuerpo bajo la apariencia de líneas de precipitado opacas. La reacción se lleva a cabo en un gel de agar donde antígeno y anticuerpo migran hasta encontrarse en proporciones óptimas, ocurriendo la precipitación en un lapso de 24-72 horas. La prueba emplea sólo antígenos solubles pero, en contraste con la técnica clásica de fijación del complemento, la ID emplea un mínimo de equipo y de reactivos, pudiendo verificarse en cualquier laboratorio diagnóstico. Aunque su gran valor estriba en tal sencillez de ejecución no son menos singulares la sensibilidad y la relativa especificidad por ellas ofrecidas.

+ Esta revisión fue terminada en septiembre de 1971.

* Depto. de Microbiología y Parasitología. Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín - Colombia.

En lo que respecta a la inmunofluorescencia (IF), esta técnica ha sido empleada con fines diagnósticos pero con diversos propósitos, a saber, la demostración del agente etiológico mismo en los tejidos infectados (prueba directa) y la cuantificación de anticuerpos en el suero de pacientes (prueba indirecta). La primera de estas aplicaciones, de gran valor, no será discutida en este trabajo, refiriéndose al lector interesado a referencias claves (6, 14, 22, 23, 27, 38, 40). La prueba de IF indirecta es una técnica muy versátil que sólo requiere de especial un reactivo, anti-globulina humana marcada con colorante fluorescente, y un equipo de microscopía fluorescente. Aunque el costo de este último y la necesidad de disponer de personal debidamente entrenado precluyen su empleo en pequeñas unidades diagnósticas, la prueba es más rápida y tan sensible como otras técnicas clásicas (21, 23, 26, 36, 48, 55). Consiste, básicamente, en colocar el suero en estudio sobre una lámina a la que previamente se ha hecho adherir el agente etiológico. De existir anticuerpos en el suero, éstos se fijarán a la pared del hongo. En el paso siguiente se agrega la antiglobulina marcada, que se unirá a los anticuerpos (globulinas) depositadas sobre el hongo, haciendolo fluorescer bajo la acción de la luz ultravioleta. El título de un suero puede determinarse haciendo diluciones del mismo, hasta lograr la extinción de la fluorescencia. Los resultados son obtenidos en el transcurso de 3-4 horas.

Las técnicas básicas de ID y de IF indirecta han sufrido modificaciones tendientes a una mayor sensibilidad y especificidad. Así, por ejemplo, la ID puede seguir a la electroforesis del antígeno, delimitándose ciertos arcos de precipitado específicos (12, 51). También, puede introducirse una variante para obtener la inhibición de la precipitación (44), modalidad ésta que es igualmente aplicable a la IF (21, 24, 48).

Debe advertirse que estas pruebas serológicas dan sólo evidencia indirecta de afección micótica y que, por consiguiente, la interpretación de los resultados debe hacerse en función de argumentos clínicos, epidemiológicos y micológicos (3, 4, 5, 8, 15, 28).

B. APLICACION DE LA ID Y LA IF EN EL DIAGNOSTICO DE LAS MICOSIS PULMONARES

En Latinoamérica las dos micosis pulmonares más importantes son la paracoccidioidomycosis y la histoplasmosis, seguidas probablemente por la criptococosis, la candidiasis, la aspergilosis y la coccidioidomycosis.

a) *Paracoccidioidomycosis*

Utilizando antígeno obtenido de cultivos en forma levaduriforme, Restrepo, Restrepo y Moncada (45, 46), logran detectar bandas de precipitado en 95% de casos comprobados de paracoccidioidomycosis. El número de bandas de precipitado varía de 1-3 (excepcionalmente 4); la mitad de los pacientes muestran bandas múltiples. Por regla general, durante el curso del tratamiento una (o varias) de las bandas tiende(n) a desaparecer pero la banda común a todos los sueros positivos persiste por período bastante largos (por encima de 5 años), aún en pacientes con adecuada terapia. En pacientes nuevos y dada la cronicidad de la entidad, una línea de precipitado debe ser aceptada por índice de enfermedad activa y el suero procesado por fijación del complemento; además, deben hacerse todas las pruebas tendientes a la demostración del *P. brasiliensis* en muestras clínicas. Otros autores (11, 35, 43), han comprobado que la ID es, en la paracoccidioidomycosis, sensible y reproducible existiendo reacciones cruzadas de importancia sólo a nivel de la histoplasmosis.

Hay una correspondencia del 83.5% con los resultados de la fijación del complemento (FC); la ID detecta anticuerpos en un 11% de casos en los cuales la FC es negativa. Por ello su valor como prueba tamiz (screening) es muy alto. Ninguna de las bandas de precipitado parece influenciado por pruebas cutáneas homólogas.

Técnicas más depuradas como la inhibición de la precipitación (4) y el estudio por inmunolectroforesis (47) han demostrado ser también útiles en la cuantificación y determinación de bandas específicas.

En esta entidad la IF apenas empieza a emplearse en la determinación de anticuerpos. Estudios preliminares (Restrepo, datos no publicados) revelan que un 96% de los casos confirmados reaccionan en la prueba, con un aceptable índice (80%) de correspondencia con los títulos obtenidos en la FC. Es por ello que la prueba se considera útil en el caso de sueros anticomplementarios. Un 2% de pacientes con procesos pulmonares de etiología desconocida reacciona en la IF e igual ocurre en un 8% de casos comprobados de histoplasmosis.

b) *Histoplasmosis*

La primera de las micosis en la cual fue empleada la ID (16) y aquella en la cual la interpretación de sus resultados es más con-

flictiva. El antígeno es un filtrato concentrado (histoplasmina) de cultivos en fase miceliar. Se han descrito varios tipos de bandas de precipitado (H, M, C, Y), de los cuales dos (H, M) tienen valor diagnóstico (30, 32, 34, 50).

En histoplasmosis activa y progresiva se demuestra la banda H sola o acompañada de la M. Esta última es más frecuentemente detectada en sueros de pacientes con histoplasmosis crónica o en individuos sensibles a la histoplasmina a quienes se les ha aplicado previamente la intradermorreacción (2, 29). La presencia de la banda M sola puede indicar infección en sus etapas iniciales, pruebas intradérmicas reciente o infección anterior, ya curada. Aunque la banda H no es influenciada por la intradermorreacción, puede persistir por varios años después de la curación clínica aparente, por lo cual su sola apariencia no indica, necesariamente, forma activa. Su desaparición, por el contrario, es de buen valor pronóstico (3, 4, 31). Una banda M, en ausencia de prueba cutánea, también puede indicar infección primaria ya que es el primer anticuerpo que aparece en el suero (49, 50). Pacientes con otras micosis (paracoccidioidomicosis, blastomicosis, coccidioidomicosis) pueden dar banda de precipitado con la histoplasmina. (4, 31).

Utilizando histoplasmina como antígeno, el resultado de esta prueba coincide con los de la fijación del complemento en 82% de los casos. (54). Esta coincidencia permite que la ID sea utilizada efectivamente como prueba tamiz cuando deben procesarse un gran número de muestras, sometiendo a la FC, de preferencia, aquéllas que muestran precipitación.

Se hace mandatoria la repetición, con nueva muestra de suero, de la ID en casos en los cuales aparecen bandas de precipitado. Igualmente debe determinarse si fueron aplicadas pruebas cutáneas anteriormente.

Utilizando la inhibición de la inmunofluorescencia, Kaufman y colaboradores (24), encuentran que la técnica es efectiva en la detección de anticuerpos contra la fase tisular del *H. capsulatum*. En el caso de los sueros anticomplementarios (25), la IF da buenos resultados. La reacción es muy sensible pero no totalmente específica puesto que ocurren reacciones positivas en sueros de pacientes con otras micosis pulmonares.

c) *Coccidioidomycosis*

Es en esta enfermedad donde los resultados de la ID son más específicos y donde la correlación con la fijación del complemento es más alta 96.0% (17, 18, 19, 20). El antígeno más frecuentemente utilizado es en extracto toluénico del cultivo en la fase miceliar aunque han sido usados esporádicamente extractos de esférulas. (33). Cerca de un 90.0% de los casos de coccidioidomycosis puede ser detectado por la ID, siendo esta prueba más sensible que la precipitación en tubo. Los anticuerpos son de duración larga, por lo cual la actividad de la entidad debe ser comprobada por otras pruebas, tales como precipitación en tubo y fijación del complemento. (20)

En cuanto al IF, la técnica de inhibición permite la demostración de anticuerpos tanto en la fase primaria como en las posteriores (21, 23). La IF no puede utilizarse en reemplazo de las pruebas clásicas, (FC, precipitación en tubo) pero sí puede suplementarlas en casos especiales, cuando se trata de sueros anticomplementarios o cuando existe la necesidad de obtener resultados más rápidamente. (21, 23).

d) *Candidiasis*

En los casos de candidiasis sistemática algunos investigadores (5, 53), han utilizado pruebas de ID con extracto soluble de células de *C. albicans*. Las reacciones se encuentran positivas en 85.9% de los casos. Sin embargo, no todos los autores están de acuerdo en el valor de tales precipitados siendo aconsejable la utilización de antígenos obtenidos de otras Cándidas (41). El uso de técnicas de inmunoelectroforesis permite la demostración de varias líneas de precipitado. La aplicación de la ID es aún restringida en la candidiasis.

La IF, cuantificación de anticuerpos, ha recibido más aceptación (10, 36). A pesar de que individuos normales y portadores sanos presentan títulos de anticuerpos del 1/8 al 1/64, parece posible demostrar los casos de enfermedad sistémica, bien por la presencia de títulos mucho mayores o bien por su ascenso en muestras seriadas de sueros (10, 52). A pesar de que varias especies de *Candidas* distintas a *albicans* ocasionan enfermedad, los pacientes afectados por éstas, reaccionan en forma positiva frente a la *C. albicans*, utilizando en la prueba de IF.

e) *Aspergilosis*

Esta es otra de las micosis respiratorias en las cuales el uso de ID ha traído resultados positivos. Se ha encontrado (1, 7, 9, 37, 58) que un 90.0% de los casos poseen anticuerpos circulantes detectables por esta técnica. Se utilizan antígenos preparados tanto del filtrado del cultivo como obtenidos por extracción del micelio. El número de bandas de precipitado parece correlacionar bien con el tipo de afección que sufre el paciente y generalmente, la presencia de bandas múltiples proporcionan una certeza diagnóstica. El uso simultáneo de inmunoelectroforesis permite reconocer precipitados específicos, las bandas C, J, F, cuya presencia constituye evidencia diagnóstica. Las dos primeras de estas bandas están presentes en el 100% y en el 96% de los casos, respectivamente (12). En la aspergilosis intracavitaria, los anticuerpos precipitantes disminuyen considerablemente, o desaparecen, 2-5 meses después de la extirpación quirúrgica (7). El tratamiento puede traer, en sus comienzos, un aumento en el número de las bandas pero, al final, éste disminuye consistentemente.

La ID y la inmunoelectroforesis son más sensibles y efectivas que la FC en la aspergilosis (9, 51). Por el contrario, la titulación de anticuerpos por IF no ha ganado aceptación general.

f) *Criptococosis*

La ID no ha demostrado ser de utilidad en el diagnóstico de esta micosis. En cambio, la IF tiene aplicación concreta en el diagnóstico serológico. La técnica indirecta permite detectar anticuerpos en fluidos orgánicos (suero, líquido cefalorraquídeo y orina) de pacientes con la enfermedad (13, 30, 56, 57). La prueba es efectiva en el 40-70% de los casos dependiendo del tipo de compromiso. Se observan algunas reacciones falsas positivas en pacientes con hipergamaglobulinemias. (31)

R E S U M E N

La ID es tan importante como la prueba clásica de fijación del complemento en el diagnóstico serológico de la micosis pulmonares. Está más avanzada y es más confiable en la coccidioidomicosis; difícil de interpretar en la histoplasmosis salvo en la forma pulmonar primaria; buena y reproducible en la paracoccidioidomicosis; específica y decisiva en la aspergilosis; de gran ayuda en la candidiasis sis-

témica y sin aplicación conocida en la criptococosis. La IF por su parte, tiene aplicación comprobada en el diagnóstico de histoplasmosis, coccidioidomicosis, candidiasis y criptococosis. Está siendo ensayada en la paracoccidioidomicosis.

El perfeccionamiento de estas nuevas técnicas y la normalización de los antígenos harán que, en un futuro próximo, el diagnóstico serológico de las micosis esté al alcance de todos.

S Y N O P S I S

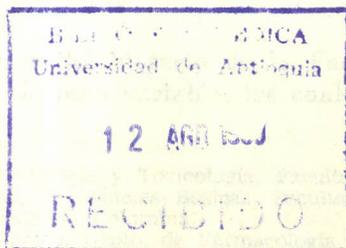
A review of the applications of the agar-gel immuno diffusion (ID) and of the indirect immuno fluorescence (IF) techniques in the pulmonary mycoses is presented. The ID test is found to be as important as the classical complement fixation test for the serological diagnoses of these processes. The IF has a more limited application but can be used successfully in special cases.

REFERENCIAS:

- 1 Biguet, J., P. Tran van Ky, S. Andrieu y J. Fruit. Analyse immunoelectrophoretique d'extraits cellulaires et de milieux de culture d'*Aspergillus fumigatus* par des sérums de malades atteints d'aspergillome bronchopulmonaire. Ann. Inst. Pasteur 107: 92-97, 1964.
- 2 Campbell, C. C. y G. B. Hill. Further studies in the development of complement fixing antibodies and precipitins in healthy sensitive persons following a single histoplasmin skin test. Am. Rev. Resp. Dis. 90: 927-934, 1964.
- 3 Campbell, C. C. Serology in the respiratory mycoses. A review. Sabouraudia 5: 240-259, 1967.
- 4 Campbell, C. C. Use and interpretation of serologic and skin-tests in the respiratory mycoses. Dis. Chest 54: 49-54, 1968.
- 5 Capron, A. El diagnóstico inmunológico de las micosis broncopulmonares. Tórax 17: 5-8, 1968.
- 6 Carski, T. R.; G. C. Cozad y H. W. Larsh. Detection of *H. capsulatum* in sputum by means of fluorescent antibody staining. Am. J. Clin. Path. 37: 465-469, 1962.
- 7 Drouhet, E., G. Ségretain: G' Pesle y L. Bidet. Etude des précipitines sériques en milieu gélosé pour le diagnostic des aspergilloses bronchopulmonaires. Ann. Inst. Pasteur 105: 597-604, 1963.
- 8 Drouhet, E., G. Ségretain y F. Mariat. Diagnostic de laboratoire des mycoses. Rev. Practicien 78: 2863-2884, 1968.
- 9 English, M. P. y A. H. Henderson. Significance and interpretation of laboratory test in pulmonary aspergillosis, J. Clin. Path. 20: 832-836, 1967.
- 10 Esterly, N. B. Serum antibody titers to *Candida albicans* utilizing and immunofluorescent technic. Am. J. Clin. Path. 50: 291-296, 1968.
- 11 Fava Netto, C. The immunology of South American Blastomycosis. Mycopath. Appl. 26: 349-358, 1965.
- 12 Gernez-Rieux, Ch., I. Biguet, C. Voisin, A. Capron y P. Tran van Ky. Diagnostic immunologique des aspergilloses bronchopulmonaires. Mise en évidence d'anticorps sériques spécifiques par immunoelectrophorèse. Press. Med. 1541-1546, 1963.
- 13 Gordon, M. A. y D. K. Vedder. Serologic test in the diagnosis and prognosis of cryptococcosis, J. A. M. A. 197: 961-923, 1966.

- 14 Gordon, M. A. Fluorescent antibody techniques for identification of *C. immitis* and *H. capsulatum*. Mycopath. Mycol. Appl, 41: 133-137, 1970.
- 15 Gordon, M. A. Practical serology of the systemic mycoses. Int. J. Dermatol. 9: 209-214, 1970.
- 16 Heiner, D. C. Diagnosis of histoplasmosis using precipitin reactions in agar gel. Pediatrics 22: 616-627, 1958.
- 17 Huppert, M. y J. W. Bailey. Immunodiffusion as a screening test for coccidioidomycosis serology. Sabouraudia 2: 284-291, 1963.
- 18 Huppert, M. y J. W. Bailey. The use of immunodiffusion tests in coccidioidomycosis. I the accuracy and reproducibility of the immunodiffusion test which correlates with Complement Fixation, Am. J. Clin. Path. 44: 364-368, 1965.
- 19 Idem, II. An immunodiffusion test as a substitute for the tube precipitin test. Am. J. Clin. Path. 44: 369-373, 1965.
- 20 Huppert, M. Serology of Coccidioidomycosis. Mycopath. Mycol. Appl. 41: 107-110, 1970.
- 21 aplan, W., M. Huppert, D. E. Kraft y J. W. Bailey. Fluorescent antibody inhibition test for *C. immitis* antibodies. Sabouraudia 5: 1-6, 1966.
- 22 Kaplan, W. y D. E. Kraft. Demonstration of pathogenic fungi in formaldehyde-fixed tissues by immunofluorescence. Am. J. Clin. Path. 52: 420-432, 1969.
- 23 Kaplan, W. The fluorescent antibody technique in the diagnosis of mycotic disease. Internat. Symposium Mycosis. PAHO Scientific Publication No. 205, pgs. 86-95, 1970.
- 24 Kaufman, L., J. H. Schubert y W. Kaplan. Fluorescent antibody inhibition test for histoplasmosis. J. Lab. Clin. Med. 59: 1033-1038, 1962.
- 25 Kaufman, L., B. Brandt y D. McLaughlin. Evaluation of the fluorescent antibody and agar gel precipitin tests for detecting Histoplasma antibodies in anticomplementary sera. Am. H. Hyg. 79: 181-185, 1964.
- 26 Kaufman, L. y S. Blumer. Development and evaluation of agglutination and fluorescent antibody procedures for the identification of *C. neoformans*. Sabouraudia. 4: 57-64, 1965.
- 27 Kaufman, L. The application of fluorescent antibody techniques for the detection and identification of mycosis disease agents. Mycopath. Mycol. Appl. 26: 257-263, 1965.
- 28 Kaufman, L. Serology of systemic fungous disease. Pub. Health Report. 81: 177-185, 1966.
- 29 Kaufman, L., R. Terry, J. H. Schubert y D. McLaughlin. Effects of a single histoplasmin skin test on the serological diagnosis of histoplasmosis. J. Bact. 94-97, 1967.
- 30 Kaufman, L. y S. Blumer. Value and interpretation of serologic tests for the diagnosis of cryptococcosis. Appl. Microbiol. 16: 1907-1912, 1968.
- 31 Kaufman, L. Serology: its value in the diagnosis of coccidioidomycosis, cryptococcosis and histoplasmosis. Internat. Symposium Mycosis. PAHO Scientific Pub. No. 205, pgs. 96-100, 1970.
- 32 Klite, P. D. The interpretation of agar gel precipitin reactions in histoplasmosis, J. Lab. Clin. Med. 66: 770-773, 1965.
- 33 Landay, M. E. Spherules in the serodiagnosis of coccidioidomycosis. J. Lab. Clin. Med. 75: 197-199, 1970.
- 34 Larsh, H. W. y P. A. Bartels. Serology of Histoplasmosis. Mycopath. Mycol. Appl. 41: 115-120, 1970.
- 35 Lazo, R. F. La prueba de inmunodifusión en el diagnóstico de la Blastomycosis sudamericana. Rev. Ecuat. Hig. Med. Trop. 25: 253-266, 1968.
- 36 Lehner, T. Immunofluorescence study of *C. albicans* in candidasias, carriers and controls. J. Path. Bact. 91: 97-104, 1965.
- 37 Longbottom, J. L. y J. Pepys. Pulmonary aspergillosis: diagnostic and immunological significance of antigens and C-substance in *Aspergillus fumigatus*. J. Path. Bact. 88: 141-148, 1964.
- 38 Lynch, H. J. y K. L. Plexico. A rapid method for screening sputums for *H. capsulatum* employing the fluorescent antibody technique. New England. J. Med. 266: 811-814, 1962.
- 39 Ouchterlony, O. Antigen-antibody reactions in gels. Act. Path. Microbiol. Scand. 26: 507-515, 1949.

- 40 Metzger, J. F., A. Kase y C. W. Smith. Identification of pathogenic fungi in surgical and autopsy specimens by immunofluorescence. *Mycopath. Mycol. Appl.* 17: 335-344, 1962.
- 41 Murray, I. G., H. R. Buckley y G. C. Turner. Serological evidence of Candida infection after open-heart surgery. *J. Med. Microbiol.* 2: 463-468, 1969.
- 42 Negroni, P. y R. Negroni. Aspectos clínicos e inmunológicos de la blastomycosis sudamericana en la Argentina. *Tórax* 17: 63-66, 1968.
- 43 Negroni, R. y P. Negroni. Antígenos del *P. brasiliensis* para las reacciones serológicas. *Mycopath. Mycol. Appl.* 34: 285-287, 1968.
- 44 Ray, J. G. The agar gel precipitin inhibition test for Coccidioidomycosis. *Appl. Microbiol.* 15: 1054-1059, 1967.
- 45 Restrepo M., A. La prueba de inmunodifusión en el diagnóstico de la paracoccidioidomycosis. *Sabouraudia* 4: 223-230, 1966.
- 46 Restrepo M., A. y L. Moncada F. Serologic procedures in the diagnosis of paracoccidioidomycosis. *Internat. Symposium Mycosis. PAHO. Scientific Pub. No. 205*, pag. 101-110, 1970.
- 47 Restrepo M., A. y E. Drouhet: Etude des anticorps précipitants dans la blastomycose sud-américaine par l'analyse immunoelectrophorétique des antigenes de *P. brasiliensis*. *Ann. Inst. Pasteur* 119: 338-346, 1970.
- 48 Shipe, E. L., M. Williams y J. Vann. Comparison of fluorescent antibody inhibition test with histoplasmin complement fixation and histoplasmin latex agglutination test for histoplasmosis. *Pub. Health. Lab.* 21: 169-177, 1963.
- 49 Schubert, J. H., H. J. Lynch y L. Ajello. Evaluation of the agar plate precipitin test for histoplasmosis. *Am. Rev. Resp. Dis.* 84: 845-849, 1961.
- 50 Schubert, J. H. y G. L. Wiggins. The evaluation of serologic tests for histoplasmosis in relation to clinical diagnosis. *Am. J. Hyg.* 77: 240-249, 1963.
- 51 Tran van Ky, P., J. Biguet y J. Fruit. Localisation et fréquence des arcs des immunoelectrophorogrammes produits par le sérum des malades atteints de mycetomes aspergillaires contre l'antigène d' *Aspergillus fumigatus*. *Rev. Imm.* 30: 13-20, 1966.
- 52 Taschjdian, C. L., L. Kozinn, P. J. Okas, A. Caroline y M. A. Halle. Serodiagnosis of systemic candidiasis. *J. Inf. Dis.* 117: 180-184, 1967.
- 53 Taschjdian, C. L. A modified antigen for serodiagnosis of systemic candidiasis. *Am. J. Clin. Path.* 52: 468-472, 1969.
- 54 Wiggins, G. L. y J. H. Schubert. Relationship of histoplasmin agar gel bands and complement fixation titers in histoplasmosis. *J. Bact.* 89: 589-596, 1965.
- 55 Vogel, R. A. y J. F. Padula. Indirect staining reactions with fluorescent antibody for detection of Antibodies to pathogenic fungi. *Proc. Soc. Exp. Biol.* 98: 135-139, 1958.
- 56 Vogel, R. A., T. F. Sellers, P. Woodward. Fluorescent antibody techniques applied to the study of human cryptococcosis. *J.A.M.A.* 178: 291-293, 1961.
- 57 Vogel, R. A. The indirect fluorescent antibody test for the detection of antibodies in human cryptococcal disease. *J. Inf. Dis.* 116: 573-580, 1966.
- 58 Yarzabal, L. A., M. E. Peña y M. Josef. La aspergilosis respiratoria humana en el Uruguay. *Tórax* 17: 67-74, 1968.



TRATAMIENTO DE LA INTOXICACION PROCAINICA EXPERIMENTAL EN EL PERRO

DR. JAIRO ISAZA C. *
SRTA. SILVIA GARCIA J. **

INTRODUCCION

En una publicación anterior (1), habíamos dado a conocer los resultados obtenidos al tratar el perro intoxicado con Xilocaína intraperitoneal, con dipiridamol intravenoso. Hoy queremos dar a conocer los datos encontrados al usar la misma terapéutica en el animal que ha recibido una dosis tóxica de procaína intraperitoneal.

También este trabajo hace parte de la serie de los estudios experimentales sobre el efecto protector del dipiridamol frente a distintos tóxicos que hemos venido adelantando (2, 3, 4, 5) y que esperamos terminar con el análisis de efectividad del dipiridamol como tratamiento de las intoxicaciones tanto por Xilocaína como por Procaína.

MATERIALES Y METODOS

Se tomaron 30 perros del bioterio de la Facultad de Medicina, sin distinción de sexo y de peso variable, los cuales fueron subdividi-

* Profesor. Depto. de Farmacología y Toxicología, Facultad de Medicina. Depto. de Medicina Oral y Depto. de Ciencias Básicas, Facultad de Odontología, Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia.
** Técnica de Laboratorio Clínico. Depto. de Farmacología y Toxicología, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia.

dos en lotes de 10 animales cada uno, para ser trabajados de la manera que a continuación describiremos:

Grupo 1. A este lote se le inyectó Procaína en solución al 4% por vía intraperitoneal, a la dosis de 1 ml./kg./peso, previa anestesia con Pentobarbital Sódico intravenoso (35 mg./kg./peso).

Grupo 2. A los animales constituyentes de este lote, se les anestesió en la misma forma y se les administró por vía intravenosa Dipiridamol a la dosis de 0.5 mg./kg./peso, cantidad óptima para la experimentación animal (6), 25 minutos antes de inyectarles intraperitonealmente la dosis tóxica de Procaína.

Grupo 3. Los animales de este lote fueron anestesiados en forma similar y se les inyectó la dosis tóxica de Procaína, para luego, tres minutos más tarde, recibir una sola dosis de Dipiridamol intravenoso (0.5 mg./kg./peso).

Es bueno advertir que una vez anestesiados los perros se procedió a la disección y cateterización de la arteria y la vena femorales (7), para facilitar la administración de drogas en el caso de la vena y para hacer la conexión al polígrafo en el caso de la arteria.

Los cuatro parámetros estudiados (frecuencia cardíaca, presión arterial media, frecuencia respiratoria, amplitud respiratoria), fueron registrados en un polígrafo Grass, modelo 7-Da, tal como lo hemos descrito en investigaciones anteriores (5). El diseño del experimento es exactamente igual al que hemos dado a conocer en esta misma revista. (4)

Los animales, después de terminada la hora de trabajo recibieron atención quirúrgica y de enfermería, de acuerdo con lo consignado en reciente publicación. (5)

Los datos obtenidos de los registros del polígrafo fueron procesados estadísticamente con el objeto de ceñirnos al más estricto rigorismo científico al dar a conocer los resultados de la investigación (8, 9, 10, 11, 12).

RESULTADOS

Para apreciarlos, hemos elaborado los gráficos 1, 2, 3, 4 y los cuadros 1 y 2, a cada uno de los cuales nos referiremos en seguida teniendo en cuenta las siguientes convenciones para el texto:

- a. Procaína.
- b. Procaína - Dipiridamol.
- c. Dipiridamol - Procaína.

I. *Frecuencia Cardíaca*: Gráfico N° 1.

a. Del registro tomado del polígrafo hemos procesado los datos para obtener los valores porcentuales que tratados por la ecuación de los mínimos cuadrados (12), nos permiten observar la recta, cuyos valores son de -5.50 al minuto 2 y -29.70 al minuto 57.

b. Los valores de la recta obtenida son de $+4.94$ inicial y -18.71 final

c. En este caso hay variaciones fundamentales, pues la recta se inicia con un valor de $+0.67$ y termina con uno de $+13.87$.

II. *Presión Arterial Media*: Gráfico 2°

a. Iniciación y terminación de la recta con -3.43 y -9.48 , respectivamente.

b. Más sensible todavía la caída de la presión arterial, puesto que los valores fluctúan entre -12.13 (minuto 2) y -23.13 (minuto 57).

c. Fácilmente apreciable la diferencia con los anteriores, ya que el registro se inicia con -6.31 y termina con $+5.79$.

III. *Frecuencia Respiratoria*: Gráfico 3°

a. Valores inicial y final de la recta, -3.85 y -20.37 , respectivamente.

b. Minuto 2: -1.32 ; minuto 57: -6.82 .

c. Comportamiento totalmente diferente, pues la recta se inicia con un valor de $+3.82$ y termina con uno de $+50.57$.

IV. *Amplitud Respiratoria*: Gráfico 4°

a. Valores inicial y final de la recta $+3.22$ y $+10.92$.

b. Los valores para este parámetro son de $+9.40$ inicial y $+5.00$ final.

c. Minuto 2: $+4.65$; minuto 57: $+11.80$.

En el cuadro N° 1, puede observarse el valor de algunos factores estadísticos necesarios para el tratamiento matemático de la investigación, y en el cuadro N° 2 están consignados los datos sobre la significancia estadística.

Del registro tomado al paciente antes de la inyección de los fármacos se obtuvieron los siguientes datos:

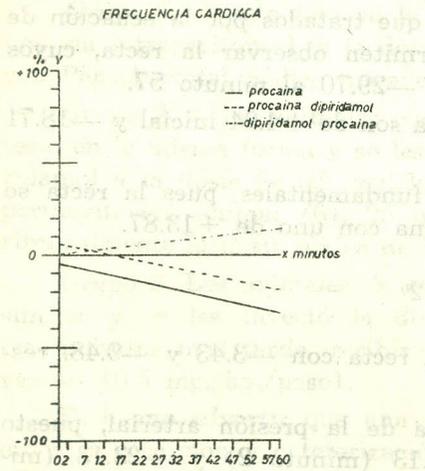


GRAFICO N. 1

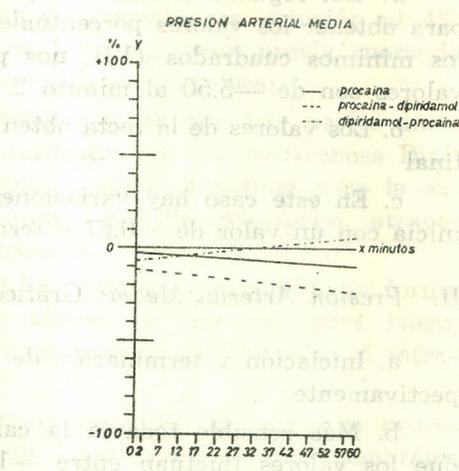


GRAFICO N. 2

Tratamiento apreciable la dilatación con los anteriores ya que el registro se hizo con - 8.31 y termina con + 5.13.

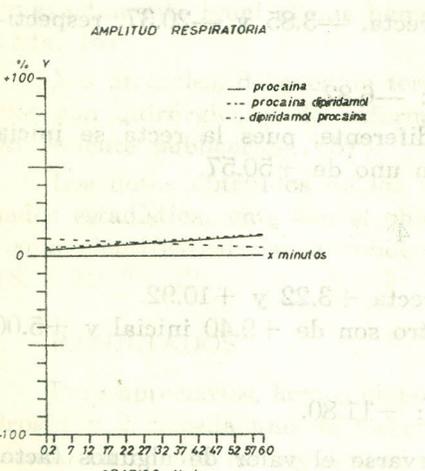


GRAFICO N. 4

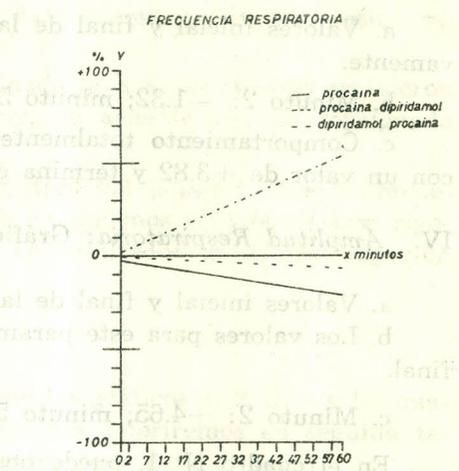


GRAFICO N. 3

En este caso hay un aumento de la frecuencia respiratoria con un valor de + 3.82 y termina con un valor de + 8.82 y termina con un valor de + 50.57.

CUADRO Nº 1.
ALGUNOS VALORES DE LAS VARIABLES TRATADAS

VARIABLE	PARAMETROS	SIGMA	ERROR STANDARD	2 ERRORES STANDARD PARA UN INTERVALO DE CONFIANZA DEL 95%
PROCAINA	Frecuencia Cardíaca.	8.85	2.56	$\bar{x}_2 = -17.83 \pm 5.12$
	Presión Arterial Media.	2.94	0.85	$\bar{x}_2 = -6.62 \pm 1.70$
	Frecuencia Respiratoria.	8.51	2.46	$\bar{x}_2 = -12.83 \pm 4.92$
	Amplitud Respiratoria.	3.35	0.97	$\bar{x}_2 = +7.20 \pm 1.94$
PROCAINA DIPYRIDAMOL	Frecuencia Cardíaca.	8.45	2.44	$\bar{x}_1 = -7.05 \pm 4.88$
	Presión Arterial Media.	6.32	1.83	$\bar{x}_1 = -17.91 \pm 3.66$
	Frecuencia Respiratoria.	4.30	1.24	$\bar{x}_1 = +1.96 \pm 2.48$
	Amplitud Respiratoria.	6.65	1.92	$\bar{x}_1 = +6.89 \pm 3.84$
DIPYRIDAMOL PROCAINA	Frecuencia Cardíaca.	4.56	1.32	$\bar{x}_3 = +7.56 \pm 2.64$
	Presión Arterial Media.	4.96	1.43	$\bar{x}_3 = +0.65 \pm 2.86$
	Frecuencia Respiratoria.	19.23	5.57	$\bar{x}_3 = +27.38 \pm 11.14$
	Amplitud Respiratoria.	4.98	1.44	$\bar{x}_3 = +8.43 \pm 2.88$

CUADRO Nº 2.

RESPUESTA DEL PERRO INTOXICADO CON XILOCAINA INTRAPERITONEAL AL TRATAMIENTO CON DIPYRIDAMOL INTRAVENOSO.

VARIABLE	P. Para 22 grados de libertad								Significancia Estadística			
	Frecuencia Cardíaca.	t	Presión Arterial Media	t	Frecuencia Respiratoria.	t	Amplitud Respiratoria.	t	Frecuencia Cardíaca	Presión Arterial Media.	Frecuencia Respiratoria.	Amplitud Respiratoria.
PROCAINA Vs. PROCAINA DIPYRIDAMOL	>0.001 <0.01	3.050	<0.001	5.658	<0.001	5.387	>0.9	0.123	+	+	+	-
PROCAINA Vs. DIPYRIDAMOL PROCAINA	<0.001	8.831	<0.001	4.378	<0.001	6.642	>0.4 <0.5	0.715	+	+	+	-
PROCAINA - DIPYRIDAMOL Vs. DIPYRIDAMOL PROCAINA	<0.001	5.239	<0.001	7.995	<0.001	5.190	>0.5 <0.6	0.639	+	+	+	-

DISCUSION

Habíamos analizado en dos recientes publicaciones (1, 5), los efectos desarrollados sobre los cuatro parámetros objetos de nuestro estudio, tanto por el Pentobarbital como por la Xilocaína y la Procaína, así como los valores normales de estos mismos fenómenos fisiológicos en el perro.

Sin embargo, queremos hacer notar nuevamente que los barbitúricos aumentan la frecuencia cardíaca y disminuyen la presión arterial (13, 14, 15), por lo cual al empezar el experimento, nos encontramos con valores anormalmente altos en la frecuencia cardíaca y anormalmente bajos también en la presión arterial, con respecto al animal intacto. (5)

De la cuidadosa observación del gráfico N° 1 se deduce que la Procaína a la dosis tóxica empleada, produce un descenso en la frecuencia cardíaca, pero sobre valores anormalmente altos como lo habíamos consignado atrás (véase en páginas anteriores, bajo el acápite "Resultados", los valores correspondientes). Se ve también como al administrar la Procaína previamente al Dipiridamol, la frecuencia aparentemente desciende, pero en realidad lo que ha sufrido es un ascenso, puesto que el valor inicial de la recta es de +4.44 contra -5.50 de la Procaína sola y de -18.71 contra -29.70 en los valores finales.

Al administrar previamente el Dipiridamol a la Procaína el resultado final es una elevación de la frecuencia cardíaca, valores que van de +0.67 al minuto 2, y de +13.87 al minuto 57.

Estos hallazgos, estadísticamente significativos (véase cuadro N° 2), nos dan a entender que ante la baja de la frecuencia cardíaca inducida por la Procaína en el perro anestesiado con Pentobarbital Sódico (35 mg./kg./peso), el Dipiridamol la sitúa en valores un poco más concordantes con la realidad fisiológica. De la misma manera, la aplicación previa del Dipiridamol a la Procaína (véase Materiales y Métodos), eleva, creemos nosotros, anormalmente la frecuencia cardíaca, ya que como lo hemos repetido varias veces empezamos a trabajar en el perro con una frecuencia mayor inducida por el Pentobarbital.

Del análisis de los resultados sobre la presión arterial media (gráfico 2°), es posible deducir que la administración del Dipiridamol con posterioridad a la de la Procaína, acentúa más la caída de este

parámetro de lo que ya lo había sido por la acción de la Procaína; la diferencia cuantificada nos es dable observarla si tenemos en cuenta que el valor inicial para la Procaína sola es de -3.43 y de -12.13 para la de la Procaína-Dipiridamol; los valores finales de las rectas son de -9.48 y -23.13 , respectivamente.

El mismo gráfico 2º, muestra la tendencia ascendente en los valores porcentuales de la recta que representa la presión arterial media con la administración previa del Dipiridamol a la Procaína, pues aunque el valor inicial es de una baja más sensible que la inducida por la Procaína sola (-6.31 contra -3.43), asciende hasta valores porcentuales positivos ya que la cantidad que representa el final de la recta es de $+5.79$.

Estos datos son estadísticamente significativos. (Véase cuadro N° 2).

En el gráfico 3º están consignados los valores obtenidos sobre la frecuencia respiratoria con las mismas drogas que hemos venido estudiando. Así, con el dato conocido de que los barbitúricos deprimen la frecuencia respiratoria (16, 17), al aplicar la dosis tóxica de Procaína obtenemos una sumación de este efecto, pues encontramos valores que van de -3.85 a -20.37 . Si después de aplicada la Procaína administramos el Dipiridamol, se aumenta un poco la frecuencia respiratoria, aunque en el gráfico sea notoria la tendencia descendente de la recta. También aquí, como en la frecuencia cardíaca, se ha registrado un ascenso pues los valores inicial y final de la recta son de -1.32 y -6.82 contra -3.85 y -20.37 en la Procaína sola.

Si el Dipiridamol lo aplicamos previamente a la administración de la Procaína nos encontramos con el hecho de que se aumentan notoriamente los valores de este parámetro, puesto que fluctúan desde $+3.82$ hasta $+50.57$.

Todos estos datos son estadísticamente significativos como puede apreciarse en el cuadro N° 2.

En el gráfico 4º, correspondiente a la amplitud respiratoria puede observarse la tendencia de las rectas correspondientes a cada uno de los medicamentos utilizados; a simple vista deducimos, teniendo en cuenta también los valores consignados bajo el título "Resultados", que no hay significancia estadística, como efectivamente no la hallamos al verificar el procesamiento de rigor (cuadro N° 2).

CONCLUSIONES

1° La caída de la frecuencia cardíaca inducida por una dosis tóxica de Procaína (1 ml./kg./peso, solución al 4% (18, 19), se disminuye, es decir, adquiere valores más reales desde el punto de vista fisiológico, al administrar al perro por vía intravenosa, Dipiridamol en proporción de 0.5 mg./kg./peso, 3 minutos después de aplicada la Procaína. Este regreso a valores más normales no se debe al azar puesto que $P > 0.001 < 0.01$. Si instituímos previamente el tratamiento con Dipiridamol obtenemos unos datos de aumento de la frecuencia cardíaca que no pueden considerarse normales ya que ésta de por sí está aumentada por efecto del Pentobarbital administrado con anestésico general.

2° La presión arterial media que se supone ya con valores por debajo de lo normal por causa de la anestesia, es llevada hacia porcentajes inferiores por la Procaína dada con anterioridad al Dipiridamol, pero si este último es aplicado preventivamente, es decir, antes del tóxico, se eleva hasta valores estadísticamente significativos puesto que de la comparación entre "Procaína" y "Dipiridamol-Procaína", se obtiene un $P < 0.001$. Así mismo, con significancia estadística también puesto que $P < 0.001$ la aplicación del Dipiridamol con posterioridad a la Procaína lleva a disminuciones tan grandes la presión arterial que inclusive ponen en peligro la vida del animal de experimentación.

3° La frecuencia respiratoria de acuerdo con éste y con otros trabajos anteriores (5), es deprimida en el perro anestesiado con Pentobarbital y Procaína, con valores negativos que fluctúan entre -3.85 y -20.37 . Al administrar el Dipiridamol con posterioridad al tóxico, obtenemos un aumento de la frecuencia respiratoria aunque en las gráficas, aparezcan con valores negativos, ya que en este caso los datos inicial y final de la recta son de -1.32 y de -6.82 , respectivamente, lo cual constituye un aumento notable, estadísticamente significativo. (Cuadro N° 2).

Con la administración previa del Dipiridamol se obtiene un registro positivo, puesto que el rango de fluctuación está comprendido entre $+3.82$ y $+50.57$ (cuadro N° 2). Obviamente debe haber significancia estadística.

4° De acuerdo con los resultados, aunque no encontramos significancia estadística para ninguna de las variables tratadas, la ampli-

tud respiratoria muestra una tendencia ascendente (5), cuando se administra la dosis tóxica de Procaína intraperitoneal, valores que son afectados al aplicar el Dipiridamol con posterioridad a la Procaína, puesto que la tendencia de la recta es descendente; pero al instituir el tratamiento previo con la droga protectora, la tendencia a la recta es ascendente, aunque como ya lo anotáramos atrás no tenga una significación estadística.

R E S U M E N

Los autores presentan la continuación del trabajo investigativo que vienen realizando acerca del efecto protector del Dipiridamol, frente a distintos tóxicos (1, 2, 3, 4, 5), utilizando en esta ocasión Procaína, a la dosis de 1 ml./kg./peso, con una titulación del 4%.

En tres de los parámetros investigados (frecuencia cardíaca, presión arterial media, frecuencia respiratoria), se ha hallado significancia estadística, lo que nos permite considerar que el Dipiridamol sí tiene un efecto protector.

S Y N O P S I S

The authors have continued the investigation (1, 2, 3, 4, 5), about the protective effect of Dipiridamol, against toxic doses of different drugs, in this case Procaine in dogs. They found statistics significance for some vital parameters.

AGRADECIMIENTO:

Los autores agradecen la colaboración prestada por el doctor José Ignacio Ramos J., Jefe del Bioterio de la Facultad, así como a los Laboratorios Boehringer Sohn y Ecar.

REFERENCIAS:

- 1 Isaza C., Jairo, García J., Silvia: "Respuesta del perro intoxicado con Xilocaína intraperitoneal al tratamiento con Dipiridamol intravenoso". Antioquia Médica, Vol. 21, 1971, N° 7. pp. 593-610.
- 2 Isaza, J. García, S., et al.: "Estudios experimentales sobre el efecto protector del Dipiridamol frente a distintos tóxicos. I. Anestésicos Locales". Temas Odontológicos. Vol. 11, N° 101. pp. 21-44.
- 3 Isaza, J., García, S., et al.: "Estudio experimental sobre el efecto protector del Dipiridamol frente a distintos tóxicos. II. Fosforados Orgánicos". Antioquia Médica, Vol. 21, N° 2, 1971. pp. 87-101.
- 4 Isaza, J., García, S.: "Respuesta del perro intoxicado con Xylocaína intraperitoneal al tratamiento con Dipiridamol I. V.". Antioquia Médica. Vol. 21, N° 7, 1971. pp. 593-610.

- 5 García, S., Isaza, J.: "Xylocaína y Procaína. Estudio comparativo de su toxicidad". *Temas Odontológicos*. Vol. 11, N° 104, 1971. pp. 202-216.
- 6 C. H. Boehringer Sohn: "Comunicaciones Personales".
- 7 Marcowitz J., Archibald, J. Downie, H. G. "Cirugía experimental y fisiología quirúrgica". Edit. Interamericana. S. A. México. 1967, 5ª edición, p. 397.
- 8 Diem Konrad: "Tablas Científicas". 6ª Edición. 1965. Impreso en España por la Sociedad Alianza de Artes Gráficas (S.A.D.A.G.), Barcelona. Editores J. R. Geigy, S. A., Basilea, Suiza, pp. 9-131.
- 9 Hernández de Shelly, R.: "La estadística aplicada a las Ciencias Biológicas". 2ª edición. Caracas. Edit. Grafos. C. A., 1959, pp. 275-329.
- 10 Murray, R., Spiegel: "Statistics". Shaun Publishing Company. New York. 1961. pp. 69-73.
- 11 Arking, Herbert and Colton, Raymond, R.: "Statistical Methods". Borden and Noble, Inc. New York. 1953, p. 16.
- 12 Bancroft, Huldah: "Introducción a la bioestadística". Buenos Aires Eudeba, pp. 69-93.
- 13 Goodman, Louis S., Gilman, Alfred.: "The Pharmacological bases of therapeutics", The Macmillan Company. New York. 1970, p. 106.
- 14 Beckman, Harry.: "Pharmacology, the nature, actions and uses of drugs". W. B. Saunders Company. Philadelphia. 1964. Second edition, p. 353.
- 15 Rocha e Silva, M.: "Fundamentos de Farmacología". EDART. Sao Paulo. Editora Ltda. Sao Paulo-Brasil. 1969. 2ª edicao. Vol. 2, p. 24.
- 16 Blatteis, Clark M., Horvarth, Steven.: "Renal and cardiovascular effects of anesthetic of pentobarbital sodium". *American Journal of Physiology*. Vol. 192, N° 2, February, 1958, pp. 353-356.
- 17 Drill, Víctor A.: "Pharmacology in Medicine". La Prensa Médica Mexicana. México, 1969. Third edition, p. 213.
- 18 Litter, Manuel: "Farmacología". Edit. El Ateneo, Buenos Aires, 1964, 3ª edición. pp. 316-318.
- 19 Bowman, W. C., Rand, M. J., West, G. B.: "Text book of Pharmacology". Blackwell Scientific Publications. Oxford-Edinburg. 1968, pp. 427.

ESTUDIO CLINICO-EPIDEMIOLOGICO Y TOXICOLOGICO DE LAS INTOXICACIONES ATENDIDAS EN EL HOSPITAL INFANTIL DE MEDELLIN 1966-1969

DR. DARIO CORDOBA PALACIO (1)
DR. JAIRO ECHEVERRI ECHEVERRI (2)
DRA. ELSA HEREDIA DE CORDOBA (3)
DR. BERNARDO MANTILLA PLATA (4)

INTRODUCCION:

Las intoxicaciones, dentro de las emergencias en Pediatría, constituyen un problema tanto de diagnóstico como de tratamiento, (1, 2, 3, 4, 5) agravándose si se tiene en cuenta que la mayoría de nuestros servicios carecen del personal y de la información especializada al respecto.

Aún en cuando en nuestro medio el porcentaje de mortalidad por intoxicaciones no es mayor que el de mortalidad por infecciones, como ocurre en países de más desarrollo y mejor salubridad, (4) la tasa que le corresponde, por los ingresos a los servicios de emergencia, revela que es necesario hacer un estudio de ellas.

-
- (1) Jefe del Servicio de Consulta Externa y Policlínica Infantil. Hospital Universitario San Vicente de Paúl. Medellín.
 - (2) Coordinador del Servicio de Consulta Externa y Policlínica Infantil. Hospital Universitario San Vicente de Paúl. Medellín.
 - (3) Profesora Asociada del Departamento de Farmacología y Toxicología. Universidad de Antioquia.
 - (4) Profesor del Depto. de Farmacología y Toxicología. Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia.

OBJETIVOS:

El presente estudio fue realizado en el servicio de Policlínica Infantil del Hospital Universitario San Vicente de Paúl de la ciudad de Medellín, y tiene por objeto:

1º Dar a conocer las estadísticas sobre la incidencia, causas y mortalidad por intoxicaciones en niños, ya que hasta el presente, no se ha realizado ningún estudio con este fin y sólo se han publicado monografías aisladas sobre algunas intoxicaciones (6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18).

2º- Dar a conocer las normas legales existentes sobre producción, transporte y expendio de las sustancias tóxicas.

3º- Dar los nombres comerciales de los principales productos existentes.

4º- Enunciar las normas generales sobre la prevención de este tipo de accidentes.

5º- Hacer las recomendaciones necesarias para:

a) la formación de un equipo de personal médico y para-médico, dedicado al estudio, manejo y tratamiento de los pacientes intoxicados.

b) la creación de un centro de información y asistencia toxicológica.

c) la conveniencia de la integración de los servicios de Urgencias del Hospital Universitario San Vicente de Paúl con el Departamento de Farmacología y Toxicología de la Universidad de Antioquia.

MATERIAL Y METODOS:

Estudiamos los pacientes que consultaron al Servicio de Urgencias de la Policlínica Infantil, durante el período comprendido entre el 1º de agosto de 1966 y el 1º de agosto de 1969.

A cada uno de ellos se le confeccionó una encuesta especial en la cual consignamos los siguientes datos:

Nombre. Número de historia clínica. Edad. Sexo. Fecha y hora de consulta. Hora aproximada del contacto con el tóxico. Lugar donde encontró el tóxico. Tipo de envase. Clase de tapa. Primeros au-

xilios recibidos, sintomatología, examen clínico, tratamiento y posteriormente se trató de investigar el lugar de residencia.

Los análisis toxicológicos fueron realizados por el Departamento de Farmacología y Toxicología de la Universidad de Antioquia.

RESULTADOS Y COMENTARIOS:

Durante los tres años que abarca el presente estudio, sobre un total de 31.134 pacientes, que consultaron al servicio por emergencias médicas, 448 de ellos lo hicieron por intoxicaciones.

CUADRO N° 1

	Pacientes	Porcentaje
Urgencias médicas	31.134	100
Intoxicados	448	1.4%

DISTRIBUCION POR SEXOS:

La incidencia con relación al sexo, tal como lo podemos apreciar en el cuadro N° 2, revela un discreto predominio del sexo masculino.

CUADRO N° 2

DISTRIBUCION POR SEXO

Sexo	N° pacientes	Porcentaje
Masculino	237	52.8
Femenino	211	47.2

Estas cifras están de acuerdo con otros autores que le dan un cierto predominio al sexo masculino, debido posiblemente al mayor espíritu investigativo y a la mayor actividad de los pacientes pediátricos de este sexo. (1, 2, 3, 4, 19)

DISTRIBUCION POR EDADES:

Según la clasificación de Stuart, revisada por Nelson, encontramos en el cuadro N° 3, que el porcentaje de pacientes intoxicados

menores de 6 años de edad fue de 86.4%. Estas cifras están de acuerdo con otros autores (2, 3, 4, 19, 20), quienes anotan que el mayor número de intoxicaciones accidentales en los niños, ocurren en los primeros 5 años de vida, ya que en esta edad, la natural curiosidad de los niños por aprender explorando y ensayando, los lleva a ponerse en contacto con la enorme cantidad de productos y fármacos, actualmente disponibles y a menudo presentes y almacenados sin precauciones en el hogar. (21)

CUADRO N° 3

DISTRIBUCION POR EDAD:

	Pacientes	Porcentaje
Infancia: menores de 1 año	45	10%
Transición de 1 a 2 años	160	35.6%
Pre-escolar: de 2 a 6 años	183	40.8%
Escolar: de 6 a 12 años	60	13.4%
TOTALES	448	100

Algunos de estos productos son usados tan frecuentemente en el hogar, que su toxicidad pasa muy a menudo desapercibida, y en forma descuidada se les deja colocados en sitios fácilmente accesibles a los niños, como son: la mesa del comedor, los armarios de la cocina, la mesa de noche, etc.

Analizando el tiempo transcurrido entre la posible hora de ingestión y la hora de consulta encontramos:

CUADRO N° 4

INTOXICACION/TIEMPO

	Pacientes	Porcentaje
Hasta media hora	88	19.6
De media hora a una hora	46	10.2
De una a dos horas	58	12.9
De dos a tres horas	32	7.1
De tres a cuatro horas	21	2.4
Más de cuatro horas	85	18.9
Desconocida	118	26.3

Como puede observarse el 52.2% de los pacientes consultaron dentro de las 4 horas siguientes a la intoxicación; aunque para algunos tóxicos los primeros auxilios y en especial el lavado gástrico, deben efectuarse inmediatamente, es aceptado que una gran mayoría de sustancias pueden permanecer en la cavidad gástrica durante algunas horas, si se tiene en cuenta el ritmo de vaciamiento gástrico. En nuestro estudio, un alto porcentaje (45.2%) de los pacientes consultaron tardíamente (más de cuatro horas), por lo cual el lavado gástrico se convierte en una medida prácticamente inútil (22, 23, 24) a no ser que se trate de casos especiales como son los ocasionados por la ingestión de medicamentos con revestimiento entérico o sedantes.

La tardanza para consultar algunos de los pacientes, es explicable por varias razones:

- a) Pacientes que proceden de municipios diferentes de Medellín.
- b) Pacientes que proceden de lugares de difícil transporte.
- c) Pacientes que reciben tratamiento previamente en otras instituciones y luego son remitidos a nuestro servicio.
- d) Pacientes que han estado recibiendo terapéutica por tiempo prolongado en los cuales fue imposible determinar el momento en el cual se inició el proceso tóxico.

Quisimos conocer cuantos de los pacientes que llegaban a la consulta habían recibido primeros auxilios y, hasta donde fuese posible, qué clase de medidas les habían aplicado y hallamos:

CUADRO N° 5

	Pacientes	Porcentaje
Recibieron primeros auxilios	106	23.6
No recibieron primeros auxilios	281	62.60
No investigado	61	13.5

La mayoría de los pacientes, exceptuando los que habían recibido tratamientos médicos antes de consultar al servicio, fueron objeto de medidas inadecuadas, inútiles, a veces perjudiciales y en algunos casos medidas que dificultaban el diagnóstico, como son la administración de cebolla, alcohol o licores, aceites y grasas en general, salicilatos, agua de panela, antiácidos, etc.

En la investigación sobre el lugar en donde el niño encontró el tóxico, apreciamos los siguientes resultados:

CUADRO N° 6

DISCRIMINACION DEL LUGAR DONDE ENCONTRO EL TOXICO

Lugar	N°	Total	Porcentaje
En el suelo		70	15.6
<i>Dormitorio:</i>			
Escaparate	25		
Sin especificar	22		
Mesa de noche	9		
En la cama	4	60	13.3
<i>Alimentos</i>			
		48	10.7
<i>Administrados</i>			
		38	8.4
<i>En la cocina:</i>			
Estantes	5		
Otros lugares	26	31	6.9
<i>Vecindario</i>			
		25	5.5
<i>En el comedor:</i>			
Sobre la mesa	16		
Estantes	4	20	4.4
Baño: Botiquín		12	2.6
Formulado		16	3.5
En el jardín		11	2.4
<i>Desconocidos</i>			
		117	26.0

Analizando la manera y medio de ingestión encontramos:

CUADRO N° 7

MANERA Y MEDIOS DE INGESTION

	Pacientes	Porcentaje
Administrado por otra persona	102	22.7
Por sus propios medios	346	77.3

La cifra de 346 pacientes intoxicados por sus propios medios, es muy importante, ya que nos indica que un alto porcentaje (77.3%) de este tipo de accidentes ocurren por descuido de los padres o familiares de los niños y por lo tanto son previsibles en su totalidad.

Cuando fue administrado por otra persona, su discriminación es la siguiente:

CUADRO N° 8

DISCRIMINACION EN LA ADMINISTRACION

	Pacientes	Porcentaje
Medicación familiar	38	37
Contaminación de alimentos	48	47
Formulado por el médico	16	16

Como podemos apreciar en el cuadro N° 8, una causa importante de intoxicación en nuestro medio es la medicación que los familiares administran a los niños sin consultar previamente al médico. En estas cifras se incluyen varios casos de pacientes intoxicados por fosforados orgánicos, a quienes fueron suministrados los tóxicos por familiares que confundieron tales sustancias con medicamentos que se hallaban guardadas en el mismo sitio o en envases similares.

Contabilizamos en el grupo de "administrados" los casos de intoxicados por contaminación alimenticia porque consideramos que, en ésta, la actitud del niño es en gran parte receptiva y su culpabilidad nula.

A pesar de que no realizamos los exámenes bacteriológicos en este tipo de intoxicaciones, el cuadro clínico correspondió en su gran mayoría, al clásico descrito como intoxicación alimenticia.

Hay que agregar además que dentro de la estadística general de los pacientes, se excluyeron los casos de intoxicaciones muy leves por fenotiazinas y derivados, debido a que su atención no se hizo al servicio de urgencias, sino al de consulta general.

Estudiando el sitio donde el paciente encontró el tóxico, dividimos los lugares así:

CUADRO N° 9

LUGAR DE OCURRENCIA

	Pacientes	Porcentaje
En la propia casa	306	68.2
En la vecindad	25	5.5
No se investigó	117	26.1
	448	100

La explicación de estas cifras es por demás lógica, ya que el niño, sobre todo el de corta edad, permanece la mayor parte del tiempo dentro del hogar y allí encontrará, como lo veremos más adelante, el mayor número de oportunidades para sufrir este tipo de accidentes.

Discriminando el sitio dentro del hogar en donde encontró el tóxico obtuvimos los siguientes datos:

CUADRO N° 10

DISCRIMINACION DEL LUGAR

	Pacientes	Porcentaje
En el dormitorio	60	30
En la cocina	31	15
En el comedor	20	10
En el baño	12	6
En el jardín o patio	11	5
En el suelo (sin especificar)	70	35
	204	100

Como se puede apreciar en nuestro estudio, encontramos que el sitio en donde halló con más frecuencia la sustancia tóxica, fue el dormitorio (30%), lo cual está en desacuerdo con autores norteamericanos (20, 25) quienes anotan como más frecuente la cocina, en segundo lugar el dormitorio, en tercer lugar el baño. Nosotros creemos que el mayor porcentaje de accidentes sufridos en el dormitorio en nuestro estudio se debe a la diferencia existente en cuanto a la organización del hogar colombiano con el de otros países, ya que es costumbre de nuestras amas de casa guardar medicamentos en el dormitorio especialmente los de uso frecuente.

Discriminando aún más sobre la localización del tóxico podemos dividirlos en dos clases:

- a) Tóxicos que están fuera del lugar apropiado.
- b) Tóxicos que estaban "guardados" aunque no del todo fuera del alcance del niño.

CUADRO N° 11

ESTUDIO SOBRE PROTECCION

	Dormitorio	Cocina	Comedor	Baño	Suelo	Total
Fuera de lugar	22	26	16	0	70	135
"Guardados"	38	5	4	12	0	59
						<hr/>
					Total estudiados	193

En este análisis coincidimos en afirmar, con otros autores, que un alto porcentaje (67.23%) de estos accidentes es evitable por parte de los adultos, si se les dá instrucción adecuada.

En los dos tercios de los casos de intoxicaciones, las sustancias causantes de ellas no se encontraban guardadas en lugares adecuados; a ésto hay que agregar la deplorable costumbre de guardar elementos tóxicos en recipientes inapropiados como son los de refrescos de gaseosas, los cuales despiertan en el niño el deseo de ingerir la sustancia que hay en ellos, puesto que esos envases le son familiares.

Otro factor que en nuestro medio contribuye a que ocurran estos accidentes, es el uso de rodenticidas distribuidos en diferentes sitios del hogar en tapas de envases colocados en el suelo a donde fácilmente puede llegar el niño.

También aporta su cuota para aumentar el número de intoxicados, la automedicación y más grave aún, la formulación por parte del médico de productos medicinales de los cuales no conoce adecuadamente su dosis y sus efectos colaterales (24, 26). Sumado a ésto la falta de control por parte de las autoridades sobre la producción, distribución y consumo de los productos farmacéuticos, plaguicidas, insecticidas, etc., ya que pueden ser adquiridos libremente por el público sin receta en los casos de productos farmacéuticos y sin ningún control oficial para los segundos.

En menor proporción se suman los factores personales e intrínsecos que comprenden: la susceptibilidad especial del organismo infantil a ciertas drogas; su fragilidad fisiológica y la inmadurez de sus mecanismos de detoxificación y excreción, especialmente en el recién nacido.

TIPOS DE ENVASE:

Otro aspecto que consideramos interesante investigar fue el relacionado con el tipo de envase en el cual estaba contenida la sustancia tóxica; para ello estudiamos los aspectos de: material, color y clase de tapa. Obtuvimos los siguientes resultados:

CUADRO N° 12

RECIPIENTES

Frascos	96	21.4
Envases (bolsa o caja)	27	6.0
Envases metálicos	24	5.3
Tapas	14	3.1
Desconocido o administrado	287	64.2
	<hr/>	<hr/>
	448	100

Este dato sólo comprende los casos en los cuales se consignó el tipo específico del recipiente; los resultados que observamos están acordes con nuestra realidad puesto que, el mayor porcentaje de sustancias potencialmente tóxicas se expenden entre nosotros en envases de vidrio.

Nos llamó la atención que el segundo lugar está ocupado por envases de papel; creemos que es un dato importante pues este tipo de empaques, al igual que los de polietileno (del tipo bolsa), es un medio muy empleado en algunas instituciones asistenciales para la entrega de medicamentos formulados; además esta forma de empaque es utilizada con mucha frecuencia para el expendio de pesticidas de tipo sólido.

En cuanto a los envases metálicos, éstos corresponden en su mayoría a los casos de pacientes intoxicados por derivados del petróleo. Cabe anotar que entre nosotros sólo en muy pocos casos el pro-

ducto se encontró debidamente rotulado y en mínima cantidad con la anotación del antídoto que debe utilizarse en caso de accidente, puesto que un alto número de sustancias se expenden en forma clandestina y sin ningún control por parte de las autoridades.

Con relación a la denominación "tapas", vale la pena aclarar que, en nuestro medio, algunos rodenticidas se aplican en estos recipientes esparcidos en el hogar.

El análisis del color de los recipientes lo hicimos con miras a encontrar la relación que pudiera existir entre determinados colores y la curiosidad infantil; pero desafortunadamente, los datos encontrados no son significativos debido a que, en nuestro medio, los vidrios que predominan son ámbar y transparente.

CUADRO N° 13

DISCRIMINACION DE COLOR

Ambar	50
Transparentes	41
Otros	5
	—
	96

De igual manera: al analizar la clase de tapa, que cubría los frascos, hallamos que tampoco tiene significación puesto que existen dos clases de tapas: las de rosca y las de corcho con las cuales no se requiere ninguna habilidad para retirarlas, a diferencia de las que poseen envases de otros países, en donde existen tapas de seguridad que exigen cierta destreza por parte de quienes desean abrir el recipiente; ésta es una medida de alto significado preventivo de los accidentes, especialmente en niños.

DISTRIBUCION POR ZONAS DE SALUD:

Investigamos la zona de salud de donde provenían los pacientes y obtuvimos los siguientes datos:

CUADRO N° 14

PROCEDENCIA POR ZONAS DE SALUD DE MEDELLIN

Zona	Casos
4	21
13	17
5	13
3	13
12	10
17	8
18	8
2	6
1	3
16	3
7	2
6	1
8	1
No investigados	258

Como también contabilizamos los pacientes procedentes de otros municipios del Departamento de Antioquia. Encontramos:

CUADRO N° 15

PROCEDENCIA POR MUNICIPIOS

Municipios	Casos
Medellín	406
Bello	24
Itagüí	6
Envigado	3
Caldas	3
Sabaneta	1
Belmira	1
Copacabana	1
Concordia	1
Ebéjico	1
Santa Bárbara	1

Como se puede observar, sólo se contabilizaron 148 pacientes que dieron a conocer el lugar de su procedencia. Es de anotar que por orden de frecuencia el municipio de Bello y la zona de salud N° 4 ocupan los primeros lugares.

No tenemos una explicación que aclare la mayor incidencia de intoxicaciones en estos lugares. Existen conglomerados de recursos económicos medio y bajos; de escasa cultura, la cual podría ser la causa de esa mayor incidencia.

Igualmente podría pensarse que el mayor número de pacientes provenientes de estas zonas, sufren el accidente debido a que están sometidos a factores ambientales especiales, predisponentes, por ser centros fabriles de aglomeración de talleres, industrias caseras, etc. Igualmente, podría sustentarse la tesis de que en dichas zonas existen medios más fáciles de comunicación con nuestro servicio de urgencias; sin embargo, ello no parece ajustarse totalmente a la realidad puesto que zonas como la N° 16, la cual está inmediatamente aledaña al centro de atención en el cual trabajamos, goza de buenos medios de transporte y es un área industrializada y habitada en gran parte por personas de escasos recursos económicos, cultura deficiente, etc., no presenta una incidencia notoria de este tipo de accidentes y por el contrario, fue una de las que menos casos aportó a nuestra casuística. Podría deberse esta baja incidencia a campañas de educación sanitaria efectuadas por el personal de los centros de salud correspondientes?

En cuanto al municipio de Bello es de anotar que en la época de realización de este estudio carecía de servicio hospitalario propio, de centro de salud adecuado, de servicios de urgencias, etc., además de ser uno de los municipios más densamente poblados y cuyas condiciones socio-culturales son aún muy deficientes.

ANALISIS DE LA INTOXICACION

Nuestro estudio demuestra el siguiente orden de frecuencia:

CUADRO N° 16

FRECUENCIA DE INTOXICACIONES

Tóxico	Casos	Porcentaje	Acumulado
Fosforados orgánicos	85	19	
Hidrocarburos	68	15.1	
Alimenticias	55	12.1	
Promacinas	30	6.6	
Alcalis	22	4.9	
Acidos	19	4.2	
Antiansiosos	16	3.5	
Fluoroacetato	15	3.3	
Alcohol	9	1.9	70.6%
Sacilicilatos	7	1.5	
Cianuros	7	1.7	
Atropina o derivados	7	1.5	
Barbitúricos	6	1.3	
Opio o derivados	5	1.1	
Boratos	5	1.1	
Fósforo Blanco	4	.8	
Otros	32		
Desconocidos	32		
	<u>448</u>		

Como se puede observar, las seis primeras causas de intoxicación suman el 60% del total de estos accidentes, ocupando el primer lugar las debidas a fosforados orgánicos, intoxicación que causó el mayor número de defunciones, como veremos posteriormente.

Las intoxicaciones varían según los países (2, 20, 23, 27, 28, 29), en éstos de acuerdo con las regiones y las ciudades; también es notorio el cambio en el tipo del tóxico, en relación con la época del año y con la edad del paciente.

Al considerar la edad, encontramos la siguiente distribución:

Belmir	1
Copacabana	1
Concordia	1
Chéjiv	1
Santa Bárbara	1

CUADRO N° 17

FRECUENCIA. GRUPOS DE EDAD

Tóxico	Infancia	Transición	Preescolar	Escolar	Total
Fosforados orgánicos	9	31	32	8	85
Hidrocarburos	7	50	10	1	68
Alimenticia	0	9	29	17	55
Promacinas	9	5	15	1	30
Clorados	2	11	7	4	24
Alcalis	3	11	7	1	22
Acidos	1	8	7	3	19
Antiansiosos	0	9	5	2	16
Fluoroacetato	2	9	4	0	15
Alcohol	0	1	2	6	9
Salicilatos	3	3	1	0	7
Cianuros	0	0	2	5	7
Atropina o derivados	1	4	1	1	7
Barbitúricos	1	0	4	1	6
Opio o derivados	3	2	0	0	5
Boratos	0	3	2	0	5
Fósforo blanco	0	3	1	0	4
Otros					32
Desconocidos					32
					448

En el renglón de "otros" (50 casos) acumulamos una serie de pacientes intoxicados por sustancias diferentes y que sólo se presentaron con una incidencia de 1 o 2 casos, por sustancia, por lo cual no juzgamos de utilidad incluirlos en forma discriminada, en el presente estudio.

Se presentaron igualmente 19 pacientes en quienes fue absolutamente imposible la identificación de la sustancia causante del accidente.

En cuanto a la distribución por grupos de edades encontramos:

El número de pacientes intoxicados por fósforo blanco (utilizado en la fabricación de fuegos artificiales como totes o martinicas) en este lapso de tiempo, tuvo una merma considerable con respecto a lo observado en épocas anteriores debido a medidas tomadas por las entidades oficiales, en cuanto al expendio y utilización de tan peligrosa sustancia.

MORTALIDAD:

Analizando la mortalidad dentro de nuestro estudio encontramos que sólo un 3% de los casos admitidos fallecieron.

CUADRO N° 19

MORTALIDAD

	Casos	Porcentaje
Número de admisiones	394	100
Muertes	12	2.6

Discriminando las causas de mortalidad y relacionando el tipo de tóxico y la edad, observamos lo siguiente:

CUADRO N° 20

MORTALIDAD DISCRIMINADA

Nombre del tóxico	Infancia	Transición	Preescolar	Total	%
Fosforados	—	2	5	7	58.4
Salicilatos	2	—	—	2	16.7
Cianuro	—	1	—	1	8.3
Acido acético	—	1	—	1	8.3
Alcohol metílico	—	1	—	1	8.3
TOTAL	2	5	5	12	100

Estos datos guardan relación con la mayor incidencia de intoxicaciones por fosforados orgánicos y con el grupo de edad predominante. En cuanto a la baja mortalidad creemos que sea explicable por cuanto el niño ingiere, en la gran mayoría de las veces, escasa cantidad de tóxico; lo contrario sucede en los casos de adultos, quienes generalmente sufren la intoxicación por decisión suicida.

mente, los adultos guardan o dejan abandonadas sustancias de este tipo.

Para el grupo "pre-escolares" predominan las intoxicaciones alimenticias, seguida por las debidas a fosforados orgánicos y alcohol. Nuestras estadísticas difieren fundamentalmente en cuanto a las causas de intoxicaciones, como es lógico, pero nos llama la atención el hecho de que la intoxicación por salicilatos se presente con tan poca incidencia en nuestro medio aunque por esto no deje de ser una intoxicación que ofrece graves peligros y que inclusive en los pocos casos que registramos, 7 en total, la mortalidad ocupó el 2º lugar con el 16%.

Entre nosotros la primera causa de intoxicación está ocupada por productos fosforados orgánicos, lo cual tiene su explicación por la innumerable cantidad de estas sustancias que se encuentran en el mercado, los cuales se expenden clandestinamente sin ninguna recomendación ni precaución, para ser usados en los hogares en donde se aplican ampliamente y con pocos cuidados.

El segundo lugar está ocupado por hidrocarburos y derivados del petróleo lo cual se explica por ser estas sustancias panaceas para las amas de casa quienes las usan como quita manchas, brilladores, combustibles, disolventes, para tratamiento de ectoparásitos, etc. Generalmente el grupo de ácidos y álcalis bajo el nombre de "cáusticos", podemos afirmar que algunas intoxicaciones se deben a la administración de ácido acético, el cual es administrado por los familiares para el tratamiento de "ataques de lombrices"; también es frecuente el accidente por ingestión de "alisadores de cabello", sustancia altamente alcalina al igual que los blanqueadores los cuales también fueron contabilizados dentro de este grupo.

Con respecto a los clorados, a diferencia de la intoxicación con fines suicidas, en pacientes pediátricos no tuvimos mortalidad debido a éstos, situación explicable porque las dosis en general, ingeridas por nuestros pacientes, no fueron de niveles tan altos.

Los pacientes intoxicados por promacinas se debieron en gran parte a medicación antiemética, en unos casos formulada por médico y en otros suministrada por los parientes sin prescripción médica.

Es de anotar que en varios casos las dosis administradas fueron menores que la terapéutica y no obstante los pacientes presentaron síntomas especialmente de tipo extrapiramidal.

El número de pacientes intoxicados por fósforo blanco (utilizado en la fabricación de fuegos artificiales como totes o martinicas) en este lapso de tiempo, tuvo una merma considerable con respecto a lo observado en épocas anteriores debido a medidas tomadas por las entidades oficiales, en cuanto al expendio y utilización de tan peligrosa sustancia.

MORTALIDAD:

Analizando la mortalidad dentro de nuestro estudio encontramos que sólo un 3% de los casos admitidos fallecieron.

CUADRO N° 19

MORTALIDAD

	Casos	Porcentaje
Número de admisiones	394	100
Muertes	12	2.6

Discriminando las causas de mortalidad y relacionando el tipo de tóxico y la edad, observamos lo siguiente:

CUADRO N° 20

MORTALIDAD DISCRIMINADA

Nombre del tóxico	Infancia	Transición	Preescolar	Total	%
Fosforados	—	2	5	7	58.4
Salicilatos	2	—	—	2	16.7
Cianuro	—	1	—	1	8.3
Acido acético	—	1	—	1	8.3
Alcohol metílico	—	1	—	1	8.3
TOTAL	2	5	5	12	100

Estos datos guardan relación con la mayor incidencia de intoxicaciones por fosforados orgánicos y con el grupo de edad predominante. En cuanto a la baja mortalidad creemos que sea explicable por cuanto el niño ingiere, en la gran mayoría de las veces, escasa cantidad de tóxico; lo contrario sucede en los casos de adultos, quienes generalmente sufren la intoxicación por decisión suicida.

ANÁLISIS TOXICOLÓGICO:

Durante el lapso en que realizamos este estudio, se practicaron los exámenes toxicológicos que se juzgaron necesarios cuando el paciente ofrecía alguna duda clínica o bien cuando la dosificación o el informe sobre la sustancia en líquidos biológicos se consideraban de utilidad para el certero manejo del paciente.

Todos estos análisis fueron efectuados en el Laboratorio de Toxicología de la Universidad de Antioquia, con el cual obtuvimos una integración cada vez más creciente y una coordinación que hizo posible obtener los datos indispensables en el menor tiempo; con ello el paciente obtuvo la gran ayuda de la confirmación del diagnóstico y el clínico, la invaluable ayuda para la fijación de las conductas.

En aquellos casos en que la evidencia del tóxico no dio ningún lugar a duda nos abstuvimos de practicar los análisis.

ENSEÑANZA DE TOXICOLOGIA:

La magnitud del problema de las intoxicaciones, la gravedad de las mismas, el peligro de la pérdida de vida del paciente, así como la posibilidad de tragedias de tipo colectivo en la vida actual, hacen necesario que se inicie la enseñanza en forma reglamentaria para el personal médico y para-médico, en tal forma y con tal intensidad que esté preparado para afrontar cualquier situación de emergencia individual o colectiva.

Nosotros creemos que la enseñanza de la Toxicología debe hacerse en forma continuada, iniciando la parte teórica, al recibir el estudiante de medicina o de las profesiones afines, las bases en la cátedra de farmacología; pero ésta no debe cesar allí, puesto que, es básica la parte de enseñanza clínica que sólo se podrá realizar en los servicios médicos, especialmente en los servicios de emergencia de los hospitales.

Nuestras universidades deben tomar conciencia de su responsabilidad ante la falta actual de enseñanza impartida a los futuros profesionales, así como la ausencia de motivación para profundizar en esta rama olvidada de la medicina.

CENTROS DE INFORMACION Y TRATAMIENTO:

Los centros de información toxicológica prestan una ayuda limitada a quien trata de buscar un servicio completo cuando se encuentra en una emergencia por intoxicación, por esto, nosotros somos partidarios de que el servicio de información esté integrado el servicio asistencia médica (30-31) y así hemos laborado durante la realización de el presente estudio.

PERSONAL:

El centro de información y tratamiento deberá tener a su disposición personal profesional y de ayudantía suficientemente capacitado para la atención adecuada del paciente, igualmente creemos necesario que este centro informativo y asistencia esté integrado a los servicios de laboratorio toxicológico para obtener los resultados de los exámenes de laboratorio inmediato, mediante la coordinación de ambas entidades, estamos seguros de que es indispensable que el personal que labora en estos centros tenga estabilidad en el desempeño de sus funciones.

DOTACION DEL SERVICIO:

Debe tener los adelantos apropiados para la época y estar capacitado para realizar los exámenes de las intoxicaciones frecuentes en el medio en que opera. Contar con una unidad de reanimación dotada de respiradores adecuados para cada tipo de pacientes, pediátricos y adultos, equipo para diálisis peritoneal y hemodiálisis, dotación para efectuar cirugías, tales como traqueostomías, etc. Equipo de monitoría para el control y asistencia técnica del paciente intoxicado, electrocardiógrafo, electroencefalógrafo, desfibrilador, etc.

Debe contar con medios de comunicación adecuados para la época y de fácil acceso para el público, tales como: teléfono y equipo de radio, con el cual el centro tendrá la capacidad de comunicarse en forma inmediata con centros de su misma especie o bien pueda recibir llamadas de regiones apartadas desde donde se le pueda solicitar ayuda inmediata en situaciones de emergencia. Deberá contar con kárdex fácilmente consultable en donde figuren los tóxicos más frecuentes por su nombre comercial, por su nombre químico, por sus efectos farmacológicos, el nombre del fabricante, los usos más comunes dados al producto, la dosis tóxica y la dosis letal media, la

sintomatología que puede ocasionar, el tratamiento adecuado para la intoxicación, los tipos de análisis toxicológicos que puedan llevarse a cabo para el producto.

Igualmente deberá llevarse un estricto control de las llamadas y de la atención de los pacientes mediante historia clínica adecuada para cada caso, deberá también investigarse para efectos epidemiológicos, la región geográfica o bien la zona dentro de la ciudad en donde se origina cada uno de los accidentes.

La dotación de botiquín, antidotos, sustancias para lavado gástrico, etc., deberán tenerse en cantidades suficientes no sólo para el uso ordinario que normalmente se calcule dentro del área, sino también para atender cualquier emergencia colectiva de proporciones mayores como las que inesperadamente se pueden presentar.

Este centro de información y asistencia toxicológica será el lugar ideal para la enseñanza de la parte clínica y asistencial a los estudiantes de las profesiones médicas y para-médicas.

Deberá dar la información oficial sobre el problema de intoxicaciones acaecidos dentro del área de su funcionamiento, a las autoridades sanitarias.

Deberá estar capacitado para campañas de prevención e información al público.

INTEGRACION:

En nuestra experiencia hemos constatado la imprescindible conveniencia de integrar personal de otras especialidades, como son: cardiólogos, neurólogos, psiquiatras, etc., y aún de profesiones diferentes a la medicina, como son: químicos, botánicos, zoólogos, naturalistas, abogados, etc.

LEGISLACION:

Después de una intensa búsqueda sobre reglamentaciones tendientes a controlar la producción, almacenamiento, expendio, importación, venta y consumo sobre productos tóxicos, más que todo pesticidas, insecticidas, etc., logramos recopilar los siguientes datos:

El boletín informativo N° 1 de 1970 del Instituto Colombiano Agropecuario, dice: "el Gobierno Nacional por medio del decreto N° 843 del 26 de mayo de 1968, reglamentó el control de la industria

y el comercio de los abonos o fertilizantes, plaguicidas, alimentos y drogas veterinarias para los ganados.

... "El decreto establece que toda persona natural o jurídica que se dedique a la producción o importación de fertilizantes, pesticidas, alimentos y drogas veterinarias, deberá registrarse en el ICA.

Los plaguicidas de aplicación en campañas sanitarias y de uso doméstico, serán registrados en el Ministerio de Salud Pública".

... "El Ministerio de Salud Pública fijará las medidas preventivas necesarias con el objeto de controlar los riesgos para la salud individual o colectiva, en la producción, distribución, transporte, venta y aplicación de los pesticidas.

La aplicación aérea de plaguicidas de uso agrícola, clasificados como altamente tóxicos, está permitida únicamente en zonas rurales.

La venta de plaguicidas clasificados como alta y medianamente tóxicos, sólo puede realizarse mediante fórmula firmada por un profesional autorizado por el ICA.

Queda prohibido el almacenamiento y venta de plaguicidas en locales donde se elaboren o expendan drogas, alimentos, bebidas o vestuario para uso humano, alimentos para animales o cualquier artículo cuya contaminación resulte peligrosa para la salud humana o animal".

... "Los funcionarios del ICA que harán cumplir las disposiciones del decreto contarán con el amparo y protección de las autoridades civiles y militares y tendrán el carácter de Inspectores de Policía".

Decreto N° 843 (26 de mayo de 1969).

Capítulo IV. Salud Pública.

Artículo 16. El Ministerio de Salud Pública fijará las medidas preventivas necesarias, con el objeto de controlar los riesgos para la salud individual o colectiva en la producción, distribución, transporte, venta y aplicación de los productos de que trata este decreto.

Artículo 17. Prohíbese la contaminación, con residuos tóxicos provenientes de la producción o aplicación de los productos de que trata este decreto, de las corrientes y depósitos de aguas para uso humano o animal o aquellas que tengan especial valor científico o económico.

Artículo 18. Los productores, importadores, aplicadores, transportadores y vendedores de los productos contemplados en la pre-

sente providencia, deberán cumplir las normas expedidas por el Ministerio de Salud Pública en lo relacionado con la sanidad del ambiente interior del establecimiento con la protección de los trabajadores y con el control de la contaminación del aire y de las aguas.

Artículo 19. El Instituto Colombiano Agropecuario ICA, por sí mismo o a solicitud del Ministerio de Salud Pública en los casos de su competencia, podrá cancelar el registro de los productos de que trata el presente decreto, cuando se considere que su utilización resulta peligrosa para la salud del hombre, los animales domésticos, la preservación de la fauna o la flora, o es aconsejable por cualquier otra razón de índole sanitaria. La cancelación se hará previa citación y audiencia del titular del registro.

Artículo 20. La aplicación aérea de plaguicidas de uso agrícola, defoliantes y reguladores fisiológicos de las plantas, clasificados como altamente tóxicos (categoría I), estará permitida únicamente en las zonas rurales.

Artículo 21. Prohíbese la venta de plaguicidas de uso agrícola, clasificados como alta y medianamente tóxicos (categoría I y II), sin la presentación de la fórmula suscrita por un profesional autorizado por el Instituto Colombiano Agropecuario ICA o por la entidad del sector agropecuario que señale el Ministerio de Agricultura.

Artículo 22. Prohíbese el almacenamiento y venta de plaguicidas de uso agrícola o parasiticidas de uso externo para animales, en locales donde elaboren, almacenes o expendan drogas, alimentos, bebidas o vestuario para uso humano, animales vivos, alimentos para animales o cualquier artículo cuya contaminación resulta peligrosa para la salud humana o animal.

Artículo 23. Prohíbese la venta de plaguicidas a base de fluoracetato de sodio.

CAPITULO VI. SANCIONES

Artículo 27. Las violaciones al presente decreto se sancionarán por resolución que expedirá el Ministerio de Agricultura. Para tal efecto, el Instituto Colombiano Agropecuario ICA, allegará las pruebas del caso.

Artículo 28. Según la gravedad del hecho, las sanciones serán las siguientes:

- a) Multas sucesivas hasta por cinco mil pesos (\$ 5.000.00), sin perjuicio de ser convertidos en arrestos en la proporción legal.
- b) Suspensión de operaciones hasta por seis (6) meses de las empresas o establecimientos que importen, produzcan, apliquen o vendan los productos que contempla la presente disposición.
- c) Cancelación del registro del producto.
- d) Cancelación del registro de los productores o importadores.

Parágrafo: En todos los casos habrá lugar al decomiso de los productos, sin derecho a indemnización alguna, y podrá efectuarlo el funcionario del Instituto Colombiano Agropecuario ICA, del lugar donde se cometió la infracción.

Artículo 29. El Ministerio de Agricultura podrá delegar la facultad de imponer las sanciones en el Instituto Colombiano Agropecuario ICA, cuando así lo estime conveniente.

Artículo 32. Los funcionarios del Instituto Colombiano Agropecuario ICA, que están obligados a hacer cumplir las disposiciones del presente decreto, gozarán en el desempeño de sus funciones del amparo y protección de las autoridades civiles y militares y tendrán el carácter de inspectores de policía.

CAPITULO VII - DISPOSICIONES VARIAS

Artículo 37. El resultado de los análisis de las muestras tomadas por los funcionarios autorizados, será publicado trimestralmente por el Instituto Colombiano Agropecuario ICA.

Artículo 39. Prohíbese el reempaqué y reenvasado de los productos de que trata el presente decreto. El Instituto Colombiano Agropecuario ICA autorizará estas operaciones excepcionalmente y por término fijo, cuando las circunstancias lo hagan aconsejable.

Artículo 42. La presente disposición deroga los Decretos Nros. 779, 1206 de 1967, 2202, 2530 de 1968 y demás disposiciones que le sean contrarias y rige a partir de la fecha de su expedición.

Dado en Bogotá, D. E., a 26 de mayo de 1969.

(Fdo.) Carlos Lleras Restrepo

El Ministro de Salud Pública,
Antonio Ordóñez Plaja

El Ministro de Agricultura,
Enrique Peñalosa Camargo

Es fiel copia.

Resolución N° 000782 de 1969 (17 septiembre 1969).

CAPITULO IV - ALMACENES DE DISTRIBUCION

Artículo 18. Los almacenes de distribución de plaguicidas de uso agrícola, defoliantes y reguladores fisiológicos de las plantas, conforme a los dispuesto en el Decreto N° 843 de 1969, deberán cumplir con las siguientes normas y obligaciones:

a) De conformidad con el artículo 22 del Decreto N° 843 de 1969, en los locales en donde se elaboren, almacenen o expendan drogas, alimentos, bebidas o vestuario para uso humano, animales vivos, alimentos para animales o cualquier artículo cuya contaminación resulte peligrosa para la salud humana o animal, queda prohibido el almacenamiento y venta conjuntos de plaguicidas de uso agrícola, defoliantes y reguladores fisiológicos de las plantas.

b) Únicamente se podrá vender plaguicidas, defoliantes y reguladores fisiológicos de las plantas que estén amparados por registros del ICA.

c) Los productos deberán expendirse en los empaques o envases originales de las empresas productoras o importadoras. No podrán efectuarse operaciones de reempaque o reenvase, sin previa autorización del ICA y del responsable del registro correspondiente.

d) Prohíbese el almacenamiento y venta de productos agroquímicos, en empaques o envases desprovistos de rótulos, con rótulos ilegibles o deteriorados.

e) Cuando se trata de plaguicidas clasificados como alta y medianamente tóxicos (categorías I y II), deberá exigirse la prescripción correspondiente, suscrita por un profesional debidamente autorizado.

f) Deberán contar con medios de almacenamiento que permitan una adecuada conservación de los productos.

g) Deberán permitirse las visitas de inspección y toma de muestras, para el control.

CAPITULO V - CONTROL OFICIAL Y SANCIONES

Causales de Decomiso.

Artículo 27. Serán causales de decomiso:

a) Cuando se compruebe la distribución y venta de productos sin licencia oficial, desprovistos de rótulo o con rótulo ilegible.

b) Cuando se compruebe la distribución y venta de productos cuyo empaque presente desgarraduras, rupturas o cualquier otra anomalía que afecte la calidad del producto.

c) Cuando el empaque o envase o el rotulado no corresponda a lo autorizado en el respectivo registro.

d) Cuando el rotulado o su empaque presenten evidencia de haber sido adulterados.

e) Si el producto presenta desviaciones comprobadas por análisis, en el contenido garantizado de ingrediente o ingredientes, más allá de tolerancias establecidas.

Dado en Bogotá, D. E., a los 17 días del mes de septiembre de mil novecientos sesenta y nueve (1969).

Jorge Ortiz Méndez
Gerente General ICA.

Jorge Pinzón Sarmiento
Secretario General ICA.

Es fiel copia.

Resolución N° 000895 de 1969 (3 noviembre 1969).

CAPITULO III - NORMAS Y OBLIGACIONES

Normas generales de Salud Pública

Artículo 11. Se establecen las siguientes normas generales sobre Salud Pública:

a) Debe disponerse de equipos y medios de protección para los trabajadores que intervengan en la aplicación, conforme a las disposiciones que al efecto dicte el Ministerio de Salud Pública y especialmente, máscaras, guantes de caucho, overol o blusa y botas de caucho.

b) La operación de cargue y lavado de los equipos de aplicación de los productos, debe hacerse en tal forma y con tal cuidado que se eviten riesgos para la salud de los operarios y la contaminación de las corrientes y depósitos de agua para uso humano, animal o vegetal y aquellas que tengan especial valor científico o económico.

c) Toda base principal o auxiliar de operación, debe contar con instalación para baño del personal que intervenga en una o en otra forma en la aplicación, con abundante agua y jabón.

d) Las plaguicidas, defoliantes o reguladores fisiológicos de las plantas, clasificados por el Ministerio de Salud Pública como altamente tóxicos (categoría I), podrán aplicarse exclusivamente en zonas rurales.

Para efectos del cumplimiento del artículo 20 del Decreto 843 de 1969, entiéndese por zonas rurales, las ubicadas a uno o más kilómetros del perímetro urbano y dedicados a explotación de carácter agrícola, pecuario o forestal.

Para cultivos localizados en el área comprendida entre el perímetro urbano y un (1) kilómetro de distancia, deberá emplearse plaguicidas, únicamente, mediante aplicación terrestre.

e) Las aplicaciones sólo podrán efectuarse cuando no se encuentran personas dentro del campo, a excepción de los encargados del "bandereo", debidamente protegidas, si se tratare de aplicación por vía aérea.

f) Los envases o empaques vacíos deberán destruirse o inutilizarse por quien los aplique, a fin de evitar su uso posterior como recipientes, cuando constituyen un peligro para la salud humana o animal.

g) Los equipos de aplicación deberán conservarse a prueba de filtración y provistas de boquillas con válvulas de cierre hermético.

Resolución N° 1304 de 1967 (22 diciembre 1967).

CAPITULO I - CLASIFICACION DE TOXICIDAD

Artículo 1. Para efectos de la clasificación de los plaguicidas según su toxicidad se establecen las siguientes categorías:

Categoría I - Altamente tóxicos.

Se consideran plaguicidas altamente tóxicos aquellos que contengan sustancias químicas con las siguientes características:

a) Toxicidad aguda oral: Dosis letal 50 oral, única, igual o inferior a 50 miligramos por kilogramo de peso obtenida en pruebas sobre un mínimo de 10 animales de laboratorio sometidos a condiciones de experimentación y a observación durante 14 días.

b) Toxicidad aguda por inhalación: Dosis letal 50 igual o inferior a 200 p.p.m. de partes de aire o 2.000 microgramos por litro de aire suministrados por inhalación durante una hora a un mínimo de 10 animales de laboratorio (ratas), en condiciones de experimentación y observación por 14 días.

c) Toxicidad aguda por absorción cutánea: Dosis letal 50 igual o inferior a 200 miligramos por kilogramo de peso animal aplicado por contacto sobre piel desnuda o intacta durante 24 horas a un mínimo de 10 animales de laboratorio (especialmente conejos), en condiciones de experimentación y bajo observación durante 14 días.

d) Niveles de toxicidad subaguda y crónica en animales de laboratorio o efectos en seres humanos que justifique su inclusión en esta categoría a juicio y según concepto de la Sección de Salud Ocupacional del Ministerio de Salud Pública.

CATEGORIA II - MEDIANAMENTE TOXICOS

Productos que contengan sustancias con las siguientes características toxicológicas:

a) Toxicidad aguda oral: Dosis letal 50 oral única comprendida en un rango entre más de 50 mgrs. y menos de 500 miligramos por peso en animales de laboratorio en las condiciones de experimentación anotadas para toxicidad oral aguda.

b) Toxicidad aguda por inhalación: Dosis letal 50 por inhalación superior a la establecida para categoría I, hasta una concentración de 2.000 partes por millón de partes de aire.

c) Toxicidad aguda por absorción cutánea: Dosis letal 50 cutánea superior a la correspondiente establecida para categoría I, hasta un máximo de 2.000 miligramos por kilogramo de peso.

CATEGORIA III - MODERADAMENTE TOXICOS

(Toxicidad baja). Productos que contengan sustancias con dosis letales superiores a las establecidas para la categoría II.

Artículo 2. Cuando los efectos tóxicos de un plaguicida en seres humanos justifiquen su inclusión en una categoría distinta a la que indique las pruebas en animales de laboratorio, el Ministerio de Salud Pública podrá variar su clasificación.

Artículo 3. Los plaguicidas de uso doméstico no podrán contener sustancias incluídas en la categoría I. "Altamente tóxicos".

CAPITULO II - TRANSPORTE

Artículo 4. Se prohíbe el transporte y el almacenamiento conjunto de plaguicidas con alimentos, bebidas, medicamentos, vestuarios o utensilios destinados a contener alimentos.

Artículo 5. Ninguna persona podrá transportar plaguicidas cuando se incumpla alguno de los siguientes requisitos:

a) Adecuado embalaje de los recipientes de manera que proporcione la protección necesaria para evitar rupturas durante su manipulación.

b) Cierre hermético de los recipientes a prueba de filtración.

c) Tambores o cilindros en buen estado sin sumiduras o rupturas.

d) Sacos o talegos a prueba de escape de polvo y protegidos contra desgarros.

e) Embalajes debidamente rotulados de acuerdo con la norma INCONTEC 200 con el emblema de la calavera con los huesos cruzados cuyo tamaño mínimo será de 10 x 10 cm. y las palabras *peligro-veneno* para los plaguicidas altamente tóxicos (categoría I). Los plaguicidas medianamente tóxicos (categoría II), llevarán la calavera con los huesos cruzados y la palabra *peligro*; y los moderadamente tóxicos (toxicidad baja categoría III), solamente llevarán la palabra *peligro*.

Artículo 6. Las personas encargadas del transporte de plaguicidas serán responsables del cumplimiento de las siguientes normas:

a) Manipulación cuidadosa de los embalajes y recipientes de plaguicidas con el fin de evitar rupturas o daños.

b) Disposición adecuada de la carga siguiendo las instrucciones fijadas en los embalajes y suministrando la sujeción y protección necesarias para prevenir daños en el material que transporta.

c) Revisión completa de la carga en el momento de ser recibida del despachador y en el de ser entregada al destinatario para comprobar la integridad de los materiales.

En caso de que por fuerza mayor ocurra ruptura accidental de sacos o recipientes, filtraciones o escapes de plaguicidas, se deberá dar comunicación completa al destinatario, comprobar la posible contaminación de otros objetos transportados para informar a las autoridades sanitarias de policía y al destinatario del material contaminado sobre el carácter del plaguicida y proceder de inmediato a la descontaminación del vehículo mediante lavado minucioso.

Artículo 7. Para el transporte de plaguicidas formulados o de sus principios activos, es obligatoria la elaboración por duplicado de una planilla que será entregada por el vendedor o distribuidor a la persona encargada del acarreo, junto con un instructivo sobre el material que se transporta y los cuidados que deben observarse con él. El distribuidor o vendedor dejará constancia de la entrega de la planilla y del instructivo correspondiente en un libro de registro especialmente destinado para el efecto. Llegada a su destino de transporte será entregada al destinatario quien previa revisión del cargamento consignará en ella su conformidad, anotará las anomalías que encuentre, inscribirá su firma y devolverá al transportador el original conservando la copia la cual será puesta en poder de las autoridades competentes en caso de irregularidad, ruptura o contaminación.

Parágrafo 1º La planilla de transporte deberá cumplir con los requisitos exigidos por la Resolución N° 1272 del Ministerio de Fomento que oficializa la norma Icontec 200.

Parágrafo 2º El instructivo a que hace referencia el presente artículo deberá contener por lo menos la información relativa a precauciones especiales con el plaguicida, su toxicidad, las medidas de emergencia en casos de intoxicación o de contaminación, las disposiciones sobre transporte contenidas en la Resolución N° 1272 de 1967 del Ministerio de Fomento y en la presente Resolución, junto con las sanciones que su incumplimiento acarrea.

Parágrafo 3º En el libro de registro a cargo del vendedor o distribuidor deberán constar los siguientes datos como mínimos:

- a) Lugar, fecha y hora de la entrega.
- b) Nombre de identificación del transportador.
- c) Nombre y dirección de la compañía transportadora.
- d) Placas del vehículo.
- e) Lugar de destino, nombre y dirección del destinatario.
- f) Firma del transportador con la que hace constar el recibo de la planilla y del instructivo que la acompaña.

Parágrafo 4. El libro de registro, los originales de las planillas de transporte y sus copias serán conservadas por sus depositarios respectivos hasta el lapso de un año y estarán a la disposición de las autoridades para su revisión.

CAPITULO III - VENTA.

Artículo 8. Se prohíbe el almacenamiento y venta de plaguicidas en locales en que se elaboren, almacenen o expendan drogas o alimen-

tos para consumo humano o animal, bebidas, vestuario para uso humano, animales vivos o cualquier artículo que pueda contaminarse.

Artículo 9. Sólo se permite la venta de plaguicidas terminados en el envase o empaque original de la fábrica. Queda terminantemente prohibido el reenvase, reempaque o venta a granel.

Parágrafo. Para productos comerciales importados, sólo se permitirá el cambio de envase o formuladores con licencia de los Ministerios de Agricultura o de Salud Pública.

Artículo 10. La venta de plaguicidas formulados sólo podrá efectuarse en envases o empaques con cierre hermético y de suficiente resistencia para evitar rupturas o filtraciones bajo condiciones de manipulación, almacenamiento y transporte adecuados, de acuerdo con las normas Icontec que el Ministerio de Fomento oficialice.

Artículo 11. Las etiquetas de los plaguicidas que se transporten o den a la venta en el territorio nacional deben llevar inscrito además de lo exigido por la Resolución N° 1272/67 del Ministerio de Fomento sobre "Plaguicidas Formulados Rotulado", los siguientes datos: Nombre técnico y genérico del o de los ingredientes activos y la categoría de clasificación toxicológica, número y nombre que le corresponde de acuerdo con el artículo 1° de la presente resolución, en caracteres que se destaquen sobre el texto general.

Artículo 12. Está terminantemente prohibido el almacenamiento transporte y venta de plaguicidas en recipientes desprovistos de rótulos o con etiquetas ilegibles o en mal estado. La persona que destruya o inutilice el rótulo de un recipiente de estos productos, se hará acreedor a las sanciones que establezcan las autoridades competentes.

Artículo 13. Se prohíbe la venta al público de plaguicidas que contengan diferentes ingredientes activos bajo una sola denominación comercial. Igualmente se prohíbe el empleo de distintas denominaciones comerciales para productos de una empresa que contengan el mismo y único ingrediente activo.

Parágrafo. Para una empresa con productos comerciales que contengan distintas proporciones de su ingrediente activo, sólo se permitirán cambios en la denominación comercial indicativos de las variaciones en la concentración.

Artículo 14. Los plaguicidas en polvo de color blanco, tales como arseniatos de plomo, calcio, magnesio y zinc, arseniato de zinc,

fluorosilicato de bario, fluorosilicato de sodio, fluoruro de sodio, y otros que el Ministerio de Salud Pública determine, deberán para su expendio, ser pigmentados mediante la adición de colorantes con intensidades cromáticas, tales que permitan una fácil diferenciación del compuesto en caso de contaminación de productos alimenticios. El pigmento empleado no deberá estar sujeto a cambios de coloración bajo las condiciones ordinarias de almacenamiento, no alterará las propiedades del plaguicida ni podrá ser en sí mismo causa de perjuicios cuando se utilice de acuerdo con las indicaciones.

Artículo 15. Los distribuidores o vendedores de plaguicidas al por mayor además de las obligaciones señaladas en el presente estatuto serán responsables del cumplimiento de los siguientes requisitos al entregar cargamentos para transporte:

a) Embalaje adecuado de los recipientes que proporcionen la protección necesaria para evitar rupturas de envases o desgarres de empaques durante su cuidadosa manipulación.

b) Rotulación en dos caras opuestas del embalaje exterior con el símbolo de una calavera y dos huesos en cruz en un tamaño no inferior a 10 x 10 cms. para productos de las categorías I y II de toxicidad, y para los productos de la categoría III de toxicidad, únicamente la palabra *peligro*.

c) Indicaciones y señalización de la colocación apropiada durante el almacenamiento y el transporte incluyendo avisos especiales que indiquen la fragilidad de los recipientes interiores cuando éstos sean de vidrio.

d) Entrega al acarreador de planillas de transporte y cuidadosa inscripción de los despachos en el libro de registro a que se hace referencia en el artículo 7º, de la presente resolución.

Artículo 16. Para la venta de plaguicidas altamente tóxicos se deberá llenar los siguientes resultados:

a) Los vendedores o distribuidores deberán tener registro en el Ministerio de Agricultura de acuerdo con el Decreto 799 de 1967.

b) La venta de productos altamente tóxicos no podrá efectuarse sin la presentación de una fórmula expedida por ingeniero agrónomo o médico veterinario, o de una autorización escrita otorgada por las oficinas de las zonas agropecuarias del Ministerio de Agricultura, dependencias del Incora, Caja de Crédito Agrario o de agremiaciones

o asociaciones agropecuarias reconocidas por el Ministerio de Salud y que cuenten con ingenieros agrónomos o médicos veterinarios a su servicio.

c) No se permitirá la venta de compuestos altamente tóxicos en recipientes inferiores a cinco litros para productos líquidos o cinco para productos sólidos.

Artículo 17. Las farmacias, droguerías y boticas del país están obligadas a mantener en existencia antídotos contra intoxicaciones por plaguicidas.

Parágrafo. El Ministerio de Salud Pública facilitará a las farmacias por intermedio de Corpal la adquisición de los antídotos de difícil consecución en el mercado nacional.

CAPITULO IV - SANCIONES.

Artículo 18. Las infracciones a las disposiciones relativas a transporte contenidas en la presente reglamentación, serán sancionadas por las autoridades de transportes y tránsito del país de \$ 1.000.00 a \$ 10.000.00 pesos sin perjuicio de las demás sanciones a que haya lugar. La reincidencia será castigada con el doble de la sanción máxima prevista.

Artículo 19. Las infracciones de lo dispuesto sobre venta serán sancionados por las autoridades de Salud Pública, quienes procederán al decomiso de los productos y al cierre de los establecimientos según la gravedad de la infracción sin perjuicio de las sanciones que establecen los Decretos 1528 de 1964 y 779 de 1967.

Artículo 20. Las autoridades de policía y salud pública velarán por el cumplimiento de la presente resolución e informarán a las autoridades competentes en casos de infracción.

Artículo 21. La presente resolución rige a partir de la fecha de su expedición, y deroga todas las que le sean contrarias.

Comuníquese y cúmplase.

Dado en Bogotá, D. E. a los 22 días del mes de diciembre de 1967.

Antonio Alvarez Restrepo

Ministro de Fomento.

Antonio Ordóñez Plaja
Ministro de Salud Pública.

Humberto Valencia García
Secretario General de Fomento.

Luis Carlos Ochoa Ochoa
Secretario General de Salud Pública.

ESQUEMA DE TRATAMIENTO

FOSFORADOS ORGANICOS

Clásico:

1. Atropina I. V. 1 mg. cada 10-15 minutos, hasta sequedad de secreciones y piel caliente.
2. Reactivantes (toxogonina) 25, 60 mg/kg. I. V.
3. Oxigenación (intubación-respiración-traqueost.)
4. Baño con agua y jabón.
5. Lavado gástrico con bicarbonato de sodio al 50%.
6. Es recomendable el uso de antibióticos preventivos.
7. Catártico salino.

Nuevo tratamiento:

1. Oxigenación.
2. Benadryl 5 mg/kg. I. V. dosis total.
3. Lavado gástrico con bicarbonato de sodio al 5%.
4. Baño completo.
5. Catártico salino.
6. Es recomendable al uso de antibióticos preventivos.
7. Vigilancia estricta 24-48 horas. No hay incompatibilidad con el uso de la atropina y los reactivadores.

Productos:

Nombres comerciales de productos órgano-fosforados (No patentados)

A que te cojo ratón - Atómico - Bro - Destroyer - Dos balazos.
El Rayo - El Rey - El Sol - Kill Kan - Kis - Letal - Le Mata - Lintox.
Mataya - Plagatos - Ráfaga - Real 7 - Satanás - Tiro fijo.

DERIVADOS CLORADOS:

1. Lavado gástrico.
2. Catártico salino.
3. Barbitúricos (en caso de convulsiones).
4. Gluconato de calcio I. V. 03 a 05 cc./kg. peso.
5. Líquidos a necesidad.
6. Oxigenación.
7. Dieta sin grasas.

Productos

Acotox
Aldrin
Canfenox
Dieldrin
D.D.T.
Duocid

Nombres comerciales:

Hormicloro
Lexale
Lindano
Lintox
Multocid
Venetox

FLUORACETATO DE SODIO:

1. Lavado gástrico.
2. Gluconato de calcio I. V. 03 a 05 cc./kg. peso.
3. Barbitúricos (en caso de convulsiones).
4. Oxigenación.

PRODUCTOS:

Compuesto 1.080
Exterminio
Ficrabras
Fulminol
Matarratas Guayaquil

Matarratas Almagrícola
Matarratas Centella
Mundial
Ratinol

FOSFORO BLANCO:

1. Lavado gástrico con sulfato de cobre.
2. Aceite mineral como catártico por sonda gástrica.
3. Vitamina K. i. v.
4. Exanguino transfusión.
5. Dextrosa hipertónica y electrolitos, corticoides.
6. Dieta sin grasas.
7. Vigilar durante varias semanas.

PRODUCTOS:

Cucarachicidas.

Exterminador de ratas C. S.

Totes o martinicas.

SALICILATOS:

1. Oxigenación.
 2. Verificar P. H. urinario.
 3. Corregir la deshidratación por el método de Snyder.
 4. En intoxicaciones severas con peligro de muerte del paciente utilizar bicarbonato de sodio según la siguiente indicación: Bicarbonato 18 Meq. I. V. directo inicial, luego: 9 Meq. cada 20 minutos controlando el P. H. hasta alcanzar 7 de P. H. en orina. Si es posible realizar Ionograma y corregir la acidosis de acuerdo a éste.
- Exanguino o diálisis si hay posibilidad.

FENOTIAZINAS:

1. Benadryl 1 mg./I. V.
2. Hidratación.
3. En caso de duda punción lumbar.

TALIO:

1. Sulfato de talio.
2. Matasiete.

TRATAMIENTO:

1. Lavado gástrico.
2. Catártico salino.
3. Penicilina cristalina sódica: 500.00 U/kg x día durante 12 días I. V. continua (previa prueba).
4. Analgésicos a necesidad.
5. Hiposulfato de sodio 10% - 10 cc. I. V. C/8 h.

CIANURO:

1. Inhalaciones con Nitrito de Amilo.
2. Respiración artificial.
3. Lavado con pergamanoato de K. 2%, en caso de intoxicación oral.
4. Nitrito de sodio 3% I. V. 2 cc. lento. Suspender si hay intoxicación.
5. Hiposulfato de sodio al 20%, 2 cc. I. V. Vigilar P. H. y suspender en caso de hipertensión.
6. Azul de Metileno al 15%.
7. Exanguino transfusión.

RESUMEN:

Se analizan en el presente estudio un total de 448 casos de intoxicaciones comprobadas, atendidas en el Servicio de Urgencias del Hospital Infantil de Medellín, entre el 1º de agosto de 1966 y el 1º de agosto de 1969.

Se revisan los siguientes aspectos:

Distribución por sexos, distribución por edad, tiempo transcurrido entre la intoxicación y la consulta, primeros auxilios recibidos lugar en donde el paciente encontró el tóxico, maneras y medios de ingestión, lugar de procedencia de los pacientes dentro del Municipio de Medellín y de los Municipios vecinos, orden de frecuencia de las sustancias causantes de intoxicaciones, y mortalidad.

Se analizan algunas ideas sobre la enseñanza de la Toxicología, prestación de servicios médicos y de laboratorio y se hace una recopilación de la Legislación Colombiana, sobre producción, almacenamiento, importación y venta de productos tóxicos.

Se enuncian algunos tratamientos establecidos en el Servicio de Urgencias del Hospital Infantil de Medellín y se suministran algunos nombres de productos tóxicos que se expenden en la ciudad y que ocasionan frecuentes intoxicaciones en niños:

S Y N O P S I S

448 proved cases of poisoning studied and treated in the Emergency unit of the children Hospital on Medellín, Colombia, S. A., from 1966 to 1969, are analyzed in the present study.

The following features are reviewed:

Sex and age distribution, time elapsed between ingestion of the poison and the consult, first care given, place where the toxic found by the children, modality of ingestion, place of origin of the patients in the city of Medellín and neighboring towns, frequency of type of poisoning and mortality.

Some thoughts about teaching of Toxicology, availability of specialized laboratory and medical service are elaborated and a review of Colombian Legislation on production, storage, importation and selling of toxic products is undertaken.

Some established principles of treatment at the Emergency Unit of the Children Hospital in Medellín are described and the commercial brand of the toxic products sold in this city and that are responsible of frequent poisoning in children are listed.

REFERENCIAS:

- 1 Jerry, G. Jones, M. D.: Preventing poisoning Accidents in children. *Clinical Pediatric*, 8: 484-91, 1969.
- 2 Haggerty Robert.: Aspectos generales de envenamiento en niños. *Clinicas Pediátricas de Norte América*: 473-75, Ag. 1970.
- 3 Tony M. Deeths, M. D., and James T. Bredren, M. D.: Poisoning in children a statistical study of 1.057 cases. *The journal of Pediatrics*, 78 N° 2: 299-305, Febrero 1971.
- 4 Verhulst, H. L. and Cretty J. J.: childhood poisoning accidents, *J.A.M.A.* 203: 1049-50, 1968.
- 5 Anderson John. Poisoning from Food, Metals, Chemicals and Drugs. Nelson W., and Vaughan V. and Co. Text Book of Pediatric-Ninth edition-Saunders company: 1485, 1969.
- 6 Uribe González, Camilo, Camacho P., Alberto y col.: Algunos casos de intoxicación por Sulfato de Talio, presentado al III Congreso de la Asociación Europea de Lucha contra las intoxicaciones en Madrid. 1968 comunicación personal.
- 7 Albornoz Plata. Hepatitis viral y por fósforo. *Tribuna Médica*, 2, N° 59: 1, 10, 11, 15, 1962.
- 8 Núñez Olarte E. Tratamiento preventivo y curativo de la intoxicación experimental por fósforo blanco y por fluoraceroato de sodio (1080). *Rev. Tribuna Médica*, N° 72: 3: 1, 12, 14, febrero 11, 1963.
- 9 Oberndorfer Leni. Salicismo con dosis terapéutica. *Anotaciones Pediátricas*, 3 N° 22: 360-65, 1959.
- 10 Valencia C., Córdoba D., Echeverri E., J. Nuevo método para el tratamiento de las intoxicaciones por fosforados orgánicos con Difenhidramina. *Antioquia Médica*, 20 N° 5: 249-56, 1970.
- 11 Mejía William. Accidentes en los niños y su prevención. *Anotaciones Pediátricas*, 4 N° 28: 203, 1960.
- 12 Cano Puerta G. Marihuana. Edit. U. de A. Medellín, Colombia, 1964.
- 13 Acosta de O. Luzmila. Intoxicación Mercurial. *Neuropsiquiatría*. Bucaramaga 2: 45-48, Enero 1963.
- 14 Calderón Reyes, José J., Uribe Cualla G. Un caso interesante de muerte por intoxicación por Fluor. *Rev. Medicina Legal*. Colombia - Bogotá. 17: 155-61, Enero-Diciembre, 1962.
- 15 Cifuentes Bernal, .Héctor. Intoxicación por fluoraceto de sodio. *Med. y Cirugía*, 28 N° 3: 58-60, Jun. 1964.

- 16 Calle Julio, Restrepo Gonzalo. Saturnismo. Antioquia Médica. 13 N° 5: 326-353. Junio, 1963.
- 17 Posada S., Bernardo. Posada V., Jaime. Intoxicación por Parathion. Antioquia Médica. 16, N° 9-10: 837-52, 1966.
- 18 Uribe Cock, L. F. M. D. Tratamiento de la intoxicación fosfórica. Tribuna Médica, 5 (201): 1-3, 5-7, Ag. 16, 1965.
- 19 Graham, J. D. P. The epidemiology of poisoning. The diagnosis and treatment of acute poisoning. Oxford University Press, 1962.
- 20 Valenzuela, R. H., Picazo, E. Intoxicaciones en Pediatría. Manual de Pediatría, Cap. 65. Interamericana México, VIII Ed. México, 1970.
- 21 Cann, A. M. Inskrant, Ap. and Neyman D. S. Epidemiological aspects of poisoning. Accidents. Am. J. of Public Health. 50: 1914-24, 1960.
- 22 Summer J. Yase., Folkers y Co. Principios Farmacológicos en el tratamiento del envenenamiento accidental. Clínicas Pediátricas de Norte América: 495-507. Agosto, 1970.
- 23 Cumming Gordon. The management of acute poisoning. Ed. Charles E. Thomas Springfield, Illinois U.S.A., 1961.
- 24 Calabrese. Astolfi. Toxicología. Editorial Keperuz. Buenos Aires. Argentina 1969.
- 25 Drisbach, Robert. M. D. PH.: Hanbbok of Poisoning Lange Medical Publication Sixth Edition. 1969. Los Altos, California.
- 26 Picazo, M. E.: Intoxicaciones lotrogénicas. Rev Mexicana de Pediatría, 38: N° 5: 253. México, Octubre, 1959.
- 27 Herry Matthew. A. T. Prondfort y Co. Acute Poisoning organization an work load of a treatment Centre, British Medical Journal. 3: 489-93, Jul. Sep. 1969.
- 28 Mc Carth Mary A. Selested Types of Poisoning as causes of accidental Death, UU.SS. 1964. Public Health Reports, 82 N° 11: 1025-29, 1967.
- 29 Done Alan K., M. D. Poisoning from common Houshold Products. Pediatrics Clinics of Nort América: 17: 569-81, Aug. 1970.
- 30 Luckens, M. PH. D. Poison Centrol: An integrative aproach. to poison central Am. Journal of Public Health. 58 N° 12: 2290-94, 1968.
- 31 Arena, Jay M. General consideraion of Poisoning. Poisoning II. American Lecture Seues N. Y. Charles C. Tomás Springfield-Illinois USA., 1970.

AVANCES EN FISILOGIA: MOTILIDAD INTESTINAL Y SU CONTROL

DR. ALEJANDRO MENDOZA C.*

1. INTRODUCCION

El término "motilidad intestinal" incluye todos los movimientos de la pared, la contracción del músculo liso, cambios de presión intraluminal, y propulsión intraluminal, factores importantes en la función del tracto gastrointestinal, que para cumplirse en una forma armónica y coordinada con su misión en el organismo animal, está regulada y controlada por mecanismos nerviosos y hormonales.

En su función el tracto gastro-intestinal se puede comparar a una banda transportadora, pero a diferencia del esófago no corre en una sola dirección. Las paredes del tracto G. I. están formadas por capas longitudinarias, circulares y en parte oblicuas de fibras musculares lisas, las cuales presentan la cualidad básica de contraerse y relajarse por la presencia de la actomiosina, una macromolécula proteica, que se contrae en presencia del ATP y iones de Ca.

La actividad contráctil de las fibras musculares lisas de las paredes del tracto gastro-intestinal, es la base de las funciones mecánicas de éste. Tales fibras musculares son alargadas en forma de huso y unitarias anatómicamente.

* Profesor Agregado. Departamento de Fisiología, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

Una de las características del músculo liso que lo diferencia del esquelético es su propiedad de contraerse rítmicamente en ausencia de cualquier estímulo externo. La causa directa de esta contracción es la inestabilidad de su potencial de membrana, que en forma intermitente cae suficientemente para provocar los potenciales de acción y la contracción.

Si la permeabilidad de la membrana de la célula es alterada por ciertos estímulos se produce una caída del potencial de membrana con una contracción relativamente lenta la cual debido a la disposición sincicial de las células musculares se irradia de una célula a las vecinas. El estímulo mecánico es el más efectivo en provocar un cambio de tono de los músculos gastrointestinales. Las células musculares lisas son tan sensibles a los estiramientos rápidos que pueden ser considerados como receptores de dilatación. La distensión lenta y gradual por el contrario no provoca aumento del tono.

De todos los órganos que poseen músculo liso, el del intestino es el más espontáneamente activo (ritmos de contracciones de 10-12 min.). La base para esta actividad rítmica parece ser la presencia de ondas de despolarización de la membrana de la célula muscular que duran 5 a 6 segundos y terminan en pequeñas descargas de potenciales en espiga, según Gillespie (17). La distensión de las células musculares lisas convierten la actividad espontánea de tipo cíclico en una descarga continua de espigas, pero si al mismo tiempo se estimulan las fibras simpáticas que las inervan van hacia un estado de hiperpolarización o inhibición.

Las relaciones anatómicas entre las fibras han sido materia de controversia especialmente la relacionada con el carácter sincicial de ellas. Actualmente, en base a los estudios de microscopía electrónica de Dewey (13), se puede excluir todo contacto extracelular importante, ya que los únicos observables son las fusiones entre las hojuelas plasmáticas de las membranas de las células adyacentes, denominadas "nexos" y que miden 25 Å.

Normalmente las fibras musculares longitudinales y circulares están en un estado contráctil activo, de origen probablemente miogénico y dependiente de la integridad de la membrana celular muscular; la acetil colina es un importante elemento del estado normal de contracción de reposo.

La regulación de la contracción del intestino delgado se hace por medio de células musculares marcapasos localizados en el duode-

no y posiblemente en otros lugares, redes nerviosas intrínsecas y nervios extrínsecos.

En el canal G. I. existen como en el corazón, células marcapasos, cuyos potenciales caen rítmicamente y, aparentemente, en forma espontánea, propagándose los potenciales de acción originadas en ellas a áreas mayores con una velocidad de varios centímetros por segundo.

Sin embargo, para una actividad ordenada de la motilidad intestinal es necesario un sistema intramural intacto de plejos nerviosos, lo cual hace que una irritación local provoque una contracción por encima y una relajación por debajo del sitio afectado. Cuando el plejo es destruido no habrá onda peristáltica.

La motilidad del tracto G. I. es inhibida por el simpático y estimulada por el parasimpático, siendo el cardias una excepción a esta regla. El sistema nervioso vegetativo es responsable de reflejos externos, tales como el gastroíleal, el gastrocólico, de defecación y el entero-gástrico. La motilidad G. I. es activada por la ingestión o aún la vista de alimentos; el llenamiento de la ampolla rectal da lugar a la necesidad de evacuar el intestino; mientras que la dilatación de la parte más alta del intestino delgado disminuye la motilidad del estómago. Recientemente, Connel, ha sugerido que el reflejo gastrocólico no es causado por estimulación nerviosa sino por la acción de la gastrina.

La experiencia clínica prueba sin lugar a dudas que factores psicológicos tienen una influencia considerable sobre la motilidad G. I. Es probable que la motilidad G. I. esté igualmente representada en el sistema límbico. La experiencia clínica, lo mismo que la experimental, muestran que las hormonas y la deficiencia hormonal influyen sobre la motilidad G. I. Es bien sabido que la diarrea se presenta en el hipertiroidismo, el síndrome carcionide, la diabetes mellitus, los síndromes de Verner-Morrison y el de Zollinger-Ellison, y en la insuficiencia de las glándulas adrenales y paratiroides, mientras que la constipación acompaña a la hipofunción de la glándula tiroidea, al hiperparatiroidismo, la preñez y la insuficiencia de la hipófisis.

La evacuación del contenido gástrico hacia el duodeno distiende los receptores de la mucosa o áreas vecinas, que al ser activadas estimulan las fibras musculares longitudinales y circulares. La contracción de los grupos musculares longitudinales está controlada por la onda de despolarización que se propaga aboralmente a lo largo del músculo longitudinal por vías de baja resistencia intracelular. El músculo circular está vinculado al longitudinal por vías nerviosas.

La propulsión del contenido intraluminal depende principalmente de la actividad del músculo longitudinal en acoplamiento con el circular. La estimulación de la mucosa origina una acción coordinada, (reflejo peristáltico) que se inicia con la contracción del músculo longitudinal distal al sitio del estímulo, seguida más tarde por una onda de contracción móvil de la capa circular que avanza un corto tramo antes de desaparecer.

Los movimientos de mezcla del contenido y los retrogrados son realizados aparentemente por un orden complejo de activación de las fibras circulares, o más raramente como consecuencia de la aparición de ondas de frecuencias variables en diferentes segmentos del intestino.

2. Clasificación de los movimientos intestinales.

El análisis cualitativo y cuantitativo de los registros de motilidad intestinal constituye todavía un problema metodológico importante. La medición de la duración de las ondas, su amplitud y superficie es un proceso arduo y laborioso. El contar el número de ondas por unidad de tiempo es un buen índice de la actividad motora, igual que la suma de la longitud y amplitud de las ondas de presión.

Los dos parámetros más usados para el análisis cuantitativo son la longitud o duración y la amplitud de las ondas. Si la actividad motora consiste en descargas de ondas rítmicas, medir la frecuencia también es importante.

La medición de la duración de las ondas puede ser en ocasiones difícil como cuando la presión comienza y termina tan lentamente que la seguridad de su medición está entorpecida; en otras ocasiones las ondas se ocurren con tal rapidez que la presión no regresa a la línea base.

La suma de las longitudes de ondas individuales por unidad de tiempo indica la duración de la actividad motora, la cual se puede expresar como un porcentaje de la duración del registro. También es posible determinar la suma de las amplitudes por unidad de tiempo.

La duración y la amplitud de cada onda se puede expresar como una simple figura numérica, usando como parámetro la superficie de la onda, lo cual es fácil suponiendo que tiene una forma triangular: $(A \times D)$ donde A a amplitud y D la duración de cada onda. También

2

se puede calcular su superficie planimétricamente.

Para simplificar estas determinaciones Vantrappen y col., (41) proponen un método de análisis en el cual se mide la duración de los períodos de actividad motora en vez de medir la longitud de cada onda y luego agruparlas.

En el método propuesto por este autor los cambios de presión se dividen entre ondas con una duración de menos de 8 seg. y las que tienen más de 8 seg.; ambos grupos se analizan aisladamente. Las ondas de menos de 8 seg. son las más frecuentes y son todas monofásicas, mientras que las de más de 8 seg. son ondas complejas consistentes en una elevación de la línea de base con ondas cortas superpuestas, y pueden a veces ser bi o tricefálicas.

El análisis cuantitativo de las ondas debe tener en cuenta la amplitud y la duración de las ondas y el resultado se expresa por unidad de tiempo, que se sugiere sea de 5 minutos en lo posible.

Se puede correlacionar estadísticamente el número de ondas de presión en la unidad de tiempo con la suma de las amplitudes. En el análisis cuantitativo de los registros de motilidad intestinal se puede recurrir al número de ondas por unidad de tiempo para lo cual se pueden dividir en 4 categorías en base a su duración y a su amplitud.

En base a su amplitud se obtienen 4 subgrupos: de menos de 10 mm.Hg.; de 10 a 20 mm.Hg.; de 20-30 y de más de 30 mm.Hg. (a partir de la línea de base cero atmosférica). En base a la duración las ondas se dividen en 4 subgrupos: uno con menos de 2 seg., de 2 a 4 seg., de 4 a 6 seg. y el de 6 a 8 seg.; la duración se mide en la base del pico de presión.

3. *Mecanismos fisiológicos que controlan la motilidad gastro-intestinal.*

El tracto gastrointestinal ejecuta sus funciones motoras bajo el control de mecanismos nerviosos, químicos y electromiogénicos.

Aunque el intestino delgado tiene un alto grado de control intrínseco y ritmicidad, los nervios extrínsecos y/o las hormonas pueden ejercer un efecto modulador importante. Ya desde 1930, Carlson y Wangenstein, demostraron el efecto estimulador de las fibras parasimpáticas-colinérgicas sobre las funciones del intestino, mientras que en 1957, Ahlquits y Levy (1), hicieron la demostración de la acción inhibitoria de los receptores adrenérgicos α y B.

Recientemente Johnson (24), pone en evidencia la influencia tónica que sobre la motilidad intestinal ejercen centros integrativos cerebrales. Un centro facilitador de la motilidad intestinal se halló en el área suprabulbar y un poderoso centro inhibidor en el tallo cerebral.

El reflejo intestino-intestinal que ocurre con la distensión aguda de un pequeño segmento del intestino produciendo disminución de la actividad a lo largo de todo el intestino, (31) es interrumpido mediante la sección medular.

La inhibición de la actividad yeyunal que sigue a una oclusión intraluminal o vascular de un segmento del ileum probablemente es el resultado de la estimulación de los receptores inhibidores adrenérgicos α y B por descarga simpatoadrenal; esta inhibición puede prevenirse o aliviarse con el uso de bloqueadores α y B adrenérgicos como la fenoxibenzamina y el propranolol.

a. *Control nervioso.* No existen dudas hoy día sobre el papel desempeñado por la acetilcolina en la transmisión nerviosa en las estructuras colinérgicas y órganos con músculo liso como el gastrointestinal. Sin embargo, dos interrogantes persisten aún en cuanto al papel que ella desempeña en el intestino: 1º) Hasta qué punto es producida en y liberada por las estructuras nerviosas del intestino? y además, parte de la acetilcolina producida y liberada por estructuras no nerviosas participa como "hormona local" en la regulación de la motilidad intestinal?; 2º) Qué factores mecánicos, nerviosos, químicos, eléctricos o de otra índole controlan su síntesis y liberación?

Paton (35), demostró por medio del microscopio electrónico que el plejo de Auerbach y sus ramificaciones nerviosas que forman una capa en la superficie interna de la capa muscular longitudinal no emiten fibras nerviosas a la capa muscular longitudinal.

La acetilcolina, agentes muscarínicos y la histamina actúan posiblemente en forma directa sobre el músculo liso longitudinal ya que su denervación no afecta sus respuestas motoras a dichas sustancias, mientras que si disminuyen frente a sustancias que aparentemente actúan sobre estructuras nerviosas como la angiotensina, la serotonina, iones potasio, etc.

La acetilcolina obtenida del intestino total aislado tiene las mismas propiedades de la obtenida de tiras aisladas inervadas.

La mayoría de los estudios sobre la motilidad de la capa muscular circular del íleo del curí están de acuerdo en que la acetilcolina es el mediador del control nervioso. La distensión progresiva del intestino, que inicia las contracciones peristálticas, se acompaña de aumento de liberación de acetil colina, posiblemente a partir de las fibras nerviosas postganglionares intrínsecas.

Los conocimientos actuales evidencian que la distensión de las paredes intestinales activa mecanorreceptores (de identidad controvertida) que originan impulsos nerviosos (cuyas vías no se conocen) que van a finalizar en las fibras colinérgicas post-ganglionares con liberación de acetil colina.

La regulación en la liberación de acetil colina como elemento de control de la motilidad intestinal no parece tener lugar por cambios en la concentración de iones u otros substratos.

En relación a la inervación autónoma de las paredes del tracto intestinal, Jacobowitz (22), empleando métodos de histofluorometría en intestino de mico y gato, demostró que la inervación adrenérgica está presente dentro del plejo mientérico a lo largo de todo el intestino y que un número disperso de nervios adrenérgicos se ven en la musculatura lisa, mientras que la inervación colinérgica es comparativamente densa. Los trabajos de Kosterlitz y Watt (30), sugieren que los alfa receptores están contenidos en las neuronas y que las cotecolaminas parecen interferir con la conducción del impulso en la fibra nerviosa y sus terminaciones o con la liberación del mediador químico; ésto apoya directamente la hipótesis de que los mecanismos adrenérgicos inhibidores, tienen lugar principalmente en los plexos mientéricos.

Según Frederick W. Klinge (26), las ondas de contracción propagadas (ondas peristálticas) pueden ser inducidas por la acetil colina en segmentos tubulares de ileon aislado compuesto solamente de músculo circular y fibras nerviosas terminales y desprovistas completamente de células ganglionares.

No se ha visto contracciones propagadas espontáneas en estas preparaciones desprovistas de plejos celulares ganglionares, y las contracciones localizadas espontáneas, se observan raramente.

La anoxia severa provoca una marcada depresión o ausencia total de la actividad motora espontánea pareciendo ser que las células ganglionares son rápidamente deprimidas.

La noradrenalina es bien conocida como el mediador de la acción inhibitoria de los nervios simpáticos sobre el intestino (7, 15). Se ha encontrado que muchos axones, que parecen ser postganglionares, originándose en los ganglios simpáticos, contienen noradrenalina y están asociados con el plexo mientérico y no con la fibra muscular lisa del estómago e intestino delgado.

Kosterlitz (30), observa que la noradrenalina puede reducir la liberación de acetil colina del intestino en reposo o estimulado transmuralmente. Finalmente, existe la evidencia de los que los receptores α -adrenérgicos se localizan en el tejido nervioso mientras que los receptores B lo hacen en el músculo. Por lo tanto, se ha postulado que los nervios simpáticos pueden inhibir las funciones motoras gastrointestinales inhibiendo la liberación de acetil colina al interactuar con los nervios mientéricos.

Igualmente existe la evidencia de que la noradrenalina también tiene una acción inhibitoria directa sobre el músculo liso ya que grandes dosis intra-arteriales de estas drogas suprimen las ondas lentas e inhiben su propagación, mientras que atropina no; este efecto puede ser disminuído con agentes bloqueantes B-adrenérgicos. (12)

Gershon (18), también cree que el efecto inhibitorio es por acción directa sobre el músculo liso.

Con relación al sitio y modo de actuar la simpatina (adrenalina), Bülbring et al. (3, 4), sugieren que es probablemente dentro de la célula y que el efecto es metabólico, posiblemente aumentando la actividad de la fosforilasa la cual aumentaría la energía disponible dentro de la célula, estabilizando el potencial de la membrana.

Finalmente hay que tener presente que en algunas pocas preparaciones se ha demostrado como la estimulación de nervios simpáticos puede producir una pequeña respuesta motora colinérgica.

Función de los receptores aferentes. La importancia de los receptores localizados en la superficie de la mucosa y profundamente en la muscularis fue sugerida en 1958 por Bülbring y col. (8). Los trabajos de varios investigadores han permitido confirmar esta hipótesis puesto que el reflejo peristáltico, o sea las contracciones coordinadas de las fibras musculares longitudinales y circulares, con propulsión del contenido en dirección céfalo-caudal, son abolidas cuando se destruye la mucosa.

La importancia de los elementos nerviosos intramurales en el normal funcionamiento del reflejo peristáltico ha sido demostrado en los trabajos de Kosterlitz y Robinson. (28)

Estos autores han demostrado igualmente que los receptores sensoriales que provocan el reflejo peristáltico no responden a presiones pero sí son activados por la distensión radial.

Igualmente importantes son los receptores inhibidores responsables del reflejo inhibitor intestino-intestinal, que según los trabajos de Hukuhara y col., se localizan posiblemente en la capa muscular longitudinal ya que su remoción hace desaparecer tal respuesta. Iggo, registrando en los vagos impulsos aferentes originados al aumentar gradualmente la presión intraluminal de asas duodenales aisladas pudo concluir lo mismo, agregando que estos receptores sensoriales son elementos "señaladores de tensión" en serie con los elementos contráctiles del músculo liso.

Inervación extrínseca. Aunque las asas del intestino delgado aparentemente pueden funcionar normalmente desprovistas de toda inervación extrínseca, dando la impresión de que tal inervación no tiene importancia en el funcionamiento motor del intestino delgado, sin embargo, es importante la información que se tiene sobre los efectos inhibidores o estimuladores obtenida al estimular el sistema nervioso central o los nervios extrínsecos.

La estimulación sencilla de los nervios parasimpáticos (motores) provoca respuesta eléctrica y mecánica. La respuesta eléctrica es una despolarización de la célula muscular que aparece unos 40 mseg., después del artificio del estímulo y dura cerca de 600 mseg. (potencial lento); y su tamaño depende de la fase de la onda en la cual ocurra. Cuando es suficientemente grande da origen a un potencial en espiga. Los estímulos continuos a bajas frecuencias (1/seg.), provocan la facilitación de las respuestas eléctricas, pero al aumentar la frecuencia por encima de 2/seg. se observa un aumento de la despolarización con disminución en la altura pero aumento de la amplitud de la espiga, hasta el punto de que al llegar a una frecuencia de cerca de 10/seg., las espigas desaparecen dejando una membrana uniformemente despolarizada.

La estimulación simpática del músculo liso intestinal puede terminar en su relajación por medio de dos mecanismos diferentes: 1) a altas frecuencias las ondas lentas y los potenciales en espiga son

abolidos; 2) a bajas frecuencias no hay supresión completa de la actividad eléctrica, aunque la relajación mecánica puede ser casi completa.

En este segundo caso las causas pueden ser o un aumento del intervalo entre las descargas de espigas por reducción de la cantidad de despolarización durante las ondas lentas, o una disociación entre los eventos eléctricos y los mecánicos por una falla en la propagación de la actividad de una célula a las demás.

Varios investigadores han llegado a la conclusión de que la inhibición intestinal que sigue a la estimulación simpática no se debe simplemente a efectos directos sobre el intestino. Celander (9), opina que tal inhibición es debida a un sobreflujo del mediador de las fibras constrictores, mientras Kock (27), demuestra que la inhibición se puede lograr por oclusión de las carótidas, isquemia intestinal y estimulación de nervios aferentes somáticos, concluyendo que la inhibición intestinal inducida centralmente depende por completo de la acción hormonal del sistema simpático adrenal.

Hoff y col. (20), demostraron los efectos múltiples de la estimulación de la sustancia gris central en gatos tratados con Flaxedil obteniendo inhibición de la motilidad intestinal, disminución de flujo sanguíneo renal, aumento de la presión sanguínea y aumento marcado de la salivación.

Van Harn (40), observó en gatos que la estimulación tanto del vago como del simpático provocan contracción de intestino cuando está inactivo, pero si está activo provoca inhibición; la frecuencia del estímulo es importante ya que a bajas frecuencias (1 a 6/seg.) favorece la excitación, y a mayores frecuencias la inhibición.

Existe así mismo la evidencia de la acción inhibitoria no-adrenérgica sobre la motilidad intestinal, mediada, según los trabajos de Marfinsson (32), por fibras vagales inhibitoras, y por sustancias como la 5-HT, la cual como es sabido inhibe las funciones motoras y secretoras del estómago y de las partes distales del intestino grueso mientras que activa los del intestino delgado.

b. *Control Químico.* Sustancias naturales diferentes a la acetil colina, noradrenalina y sustancias inhibitoras no adrenérgicas tienen un papel importante en el control de la motilidad gastrointestinal.

A pesar del voluminoso número de trabajos realizados con la 5-HT, aún no se sabe hoy si ella tiene un papel importante o vital en la regulación de la motilidad normal y anormal.

La administración de 5-HT provoca en el hombre, perro o curí, contracción del músculo liso del intestino delgado, lo mismo que en preparaciones in vitro. La 5-HT es liberada a la luz intestinal en respuesta a aumentos de la presión intraluminal y deformación mecánica o distensión de las paredes musculares (29); otros investigadores sugieren que la 5-HT es liberada dentro de la circulación más que en la luz intestinal.

La evidencia actual sobre el mecanismo y sitios de acción de la 5-HT están en favor de que es sobre los receptores nerviosos y musculares.

Otras sustancias de especial interés sobre la motilidad gástrica intestinal son: la gastrina, bradiquinina, sustancia P, villiquinina, y prostaglandinas. Las gastrinas I y II provocan una pronta contracción del yeyuno de perro, y de la parte proximal del intestino delgado en el hombre (19, 37). La bradiquinina en la mayoría de los estudios realizados se ha demostrado como estimuladora del músculo liso intestinal, lo mismo la sustancia P la cual tiene una acción directa sobre las fibras musculares y un efecto neurotrópico.

La estimulación vagal o la transmural aumentan la liberación de prostaglandinas desde el estómago de rata, siendo inhibida por acción de la hioscina. Coceani (10), sugiere que las prostaglandinas son formadas y liberadas espontáneamente por las membranas de las células musculares lisas, proceso que es acelerado por la contracción, y que puede participar en el acoplamiento excitación-contracción del músculo liso, ayudando posiblemente el paso o liberación del Ca a través de la membrana.

Las prostaglandinas E_2 a pequeñas dosis (<2 mgr./ml.) causan contracción de las fibras musculares longitudinales del estómago humano, mientras es francamente inhibidora sobre las fibras circulares.

El AMP cíclico descubierto en 1958 como activador de la fosforilasa, es considerado hoy día como el mediador intracelular en las respuestas de los tejidos a una gran variedad de hormonas que modifican la función gastrointestinal como son las catecolaminas, el glucagón, corticopropina, tirotropina, vasopresina, (HAD), insulina, hormona del crecimiento, hormona luteinizante, hormona paratiroidea, serotonina, angiotensina, estrógenos y prostaglandinas (36, 38, 39). Estas sustancias hormonales actuarían como una primera sustancia mensajera que irían a desarrollar su actividad en el tejido efector,

modificando el nivel de concentración de una segunda sustancia mensajera intracelular que es el AMP cíclico.

Específicamente sobre la motilidad gastrointestinal el AMP cíclico y otros adenosin nucleótidos según Levine y col., inhiben rápidamente la actividad motora gástrica basal o la inducida por prostigmina tanto en el hombre como en el perro, debido posiblemente a alteraciones de la microcirculación. El glucagón que inhibe la motilidad gástrica tanto en el hombre como en el perro lo hace posiblemente por aumento del AMP cíclico.

La relajación intestinal inducida por estimulación de los receptores α y B adrenérgicos, se presentaría al aumentar la concentración del AMP cíclico, aunque sobre el músculo cardíaco y esquelético aumenta la contractilidad. Bueding y col., encontraron que el efecto relajante sobre el músculo liso aislado de curí, coincide con el aumento de AMP cíclico inducido por la epinefrina pero no se asocia con la activación de la fosforilasa.

Kim y otros (25), observaron en el íleo aislado de conejo que el AMP cíclico, la adenosina y otros nucleótidos exógenos inhiben la motilidad antes y después del bloqueo de los α y B - receptores adrenérgicos. Wilkenfeld y Levy (42), concluyen en uno de sus trabajos sobre motilidad intestinal del conejo que el AMP cíclico media solamente la respuesta de los B -receptores y que no interviene en la activación de los receptores α responsables de la respuesta inhibitoria intestinal. Sin embargo, no se excluye la posibilidad de que el AMP cíclico sea un intermediario en las respuestas intestinales provocadas por las catecolaminas.

El AMP cíclico y el calcio pueden ser interdependientes en relación a sus efectos sobre la estructura y función de la membrana celular. Es posible que los cambios en los niveles del AMP cíclico intracelular modifique las respuestas contráctiles debido al secuestro de iones de Ca, más que a los efectos directos sobre el músculo liso. Los trabajos de Amer (2), sugieren que la colecistoquinina actúa reduciendo los niveles intracelulares del AMP cíclico ya que la actividad de la vesícula biliar de conejo inducida por aquella no es inhibida por la atropina ni con el bloqueo de los receptores adrenérgicos, mientras que el AMP cíclico, la teofilina y el glucagón la relajan.

Aunque teóricamente la serotonina debe aumentar el AMP cíclico gastrointestinal, sin embargo, aumenta la motilidad tanto in-

vivo como in-vitro, de donde se puede concluir que no tienen ninguna interacción.

Es posible que las prostaglandinas tengan un efecto inhibitor directo sobre el AMP cíclico intestinal ya que son bien conocidos sus efectos estimuladores sobre la contractilidad intestinal, causa de diarrea in-vivo. Fleshler y Bennet (16), hallaron que las prostaglandinas E_2 inhibían el músculo circular del colon del hombre, curi y rata, mientras que las F_2 producen su contracción. Según algunos autores (16, 21), las prostaglandinas tendrían un efecto musculotrópico más que neurotrópico, acción que lógicamente no necesita de la mediación de la serotonina, o de la actividad de los receptores adrenérgicos α y B.

c. *Sustancias que influyen la motilidad G. I.* La hipopotasemia disminuye el tono; el sodio aumenta la irritabilidad del músculo liso, pero su efecto no es tan significativo en el tracto G. I. como lo es en los vasos sanguíneos. El calcio estimula los músculos esfinterianos y provoca constipación, mientras que el magnesio provoca relajación de las células musculares. La histamina aumenta la motilidad y el tono del fundus más que la del antro del estómago.

Sustancias farmacológicas como la papaverina, barbitúricos y nitroglicerina relajan el músculo liso; drogas parasimpaticamiméticas lo estimulan mientras las anticolinérgicas como la atropina reducen la motilidad. La acción relajante de la adrenalina es efectuada a través de receptores alfa y beta. Los agentes bloqueadores ganglionares y parcialmente la nicotina tienen también un efecto relajante. La motilidad G. I. es estimulada por la reserpina, la quinidina, la metoclopramina, la clortetraciclina, la neomicina y el cloramfenicol. La morfina y la codeína aumentan la contractilidad del músculo circular causando constipación. El Dolantil que es un analgésico reduce también la motilidad.

4. *Actividad y control eléctrico.* La actividad del músculo liso intestinal ha sido registrada y estudiada por varios autores durante los últimos 38 años, siendo unánimes las conclusiones sobre la existencia de dos clases de actividad eléctrica en el intestino delgado de los mamíferos: ondas lentas debidas a variaciones periódicas de los potenciales de membrana, y potenciales en espiga o potenciales de acción por la contracción muscular. (5, 33)

Tanto Milton como otros (33, 34), concluyen que los potenciales en onda lenta actúan como un estímulo marcapaso, con una frecuencia de 18.5/minuto en el duodeno, 17.6/ minuto en el yeyuno y

12.5/minuto en el íleo, produciendo ondas monofásicas, tipo I, de propagación aboral invariablemente, desplazándose a velocidades desde 15 a 2 cm./seg., necesiéndose la integridad del plejo mientérico para su conducción. Permanece sin explicación aún por parte de los investigadores el por qué y cómo van disminuyendo estas series de diferente frecuencia en los sitios distales, y qué sucede con las ondas que partiendo del duodeno no llegan al íleo. Parecería que lo que se propaga no es una onda de depolarización sino de otra naturaleza, y que existieran varios transformadores o marcapasos con diferentes ritmos intrínsecos distribuidos a lo largo del intestino delgado. (14)

Daniel (11) y Bortoff (6), demostraron que las ondas lentas se originan en el músculo longitudinal y están ausentes en el circular. El nivel metabólico es el factor más importante que hace variar la frecuencia de las ondas lentas pues se ha observado que aumenta con la temperatura y el hipertiroidismo, mientras disminuyen durante la asfixia, en el hipotiroidismo y la hipoglicemia insulínica.

Job (23), sugiere que la fase de despolarización de las ondas lentas se debe a la difusión y entrada pasiva de iones de Na, en tanto que la fase de repolarización parece deberse, al menos en parte, a la expulsión activa de las iones de Na por una bomba que requiere ATP y es sensible a la uabaina. El estado permanente de hiperpolarización se debería bien a un balance entre la extracción de Na⁺ y la fuga de Na⁺, o bien a un acoplamiento de uno a uno entre el Na⁺ extraído y el K⁺ ingresado. En el primer caso el control de la oscilación dependería de la producción cíclica del ATP en las mitocondrias, y en el segundo caso dependería de la relación ATP/ADP.

Uno debería suponer que la actividad eléctrica miogénica controla la motilidad intestinal al iniciar la despolarización de las células musculares e iniciar la contracción, como en un sistema de "todo o nada". Sin embargo, en el estómago e intestino la actividad eléctrica miogénica despolariza las células sin causar necesariamente su contracción. Entonces, qué controla la actividad eléctrica de las células musculares?, y qué a la respuesta contráctil de las células musculares y a la actividad eléctrica que esté presente?

La actividad del músculo liso intestinal parece estar controlada por la propagación de la actividad eléctrica de una célula a otra, por las ondas lentas en el intestino y los potenciales iniciales en el estómago; pero sin embargo, ni las unas ni las otras son suficientes para originar la contracción, la cual está asociada con espigas u ondas

de despolarización prolongadas superimpuestas o que le siguen a ella. Daniel, sugiere que las ondas lentas y los pontenciales iniciales se denominen "actividad de control", y las espigas "actividad de respuesta".

Las ondas de actividad de respuesta parece se diseminan a través de las áreas de contacto entre las células de músculo liso intestinal llamadas por Dewey (13), "nexos", pero las ondas de actividad de control que parece se diseminan electrotónicamente no tienen una vía determinada aún.

Según Bortoff y col. (43), las ondas lentas del músculo circular intestinal son enteramente pasivas, siendo generadas por la despolarización activa de las fibras longitudinales, e infiriéndose que la propagación activa de las ondas lentas no ocurre en las fibras musculares circulares, sino que es una propagación enteramente electrotónica.

Los potenciales de volumen - conducción registrados desde preparaciones de músculo longitudinal consisten de un complejo trifásico positivo-negativo-positivo superimpuesto sobre una gran onda monofásica negativa. El componente trifásico indica la propagación activa de la onda lenta a lo largo del músculo longitudinal en dirección aboral, mientras que el componente monofásico-negativo indica que el músculo longitudinal está actuando como un vertedero de corriente durante la mayor parte de la onda lenta, el origen de la cual es posiblemente el músculo circular ya que sus registros son ondas lentas monofásicas-positivas. (Imagen de espejo).

Como consecuencia de la transmisión electrotónica desde el músculo longitudinal al circular, las áreas correspondientes de ambas capas musculares se despolarizan al mismo tiempo, descargando potenciales en espiga y contracciones musculares sincrónicamente.

El acoplamiento entre la actividad de control y la actividad de respuesta es un problema importante y difícil que aún no se ha estudiado suficientemente para la comprensión de la motilidad y su control; tan solo en la tenia coli del intestino grueso del curí se han hecho estudios donde ha sido posible observar que la actividad contráctil es graduada por la frecuencia de las espigas.

Actualmente se piensa que la entrada o la liberación de Ca^{+} juega un papel importante en el acoplamiento de la actividad de respuesta con la contracción muscular.

5. *Control instrumental y aprendizaje de la motilidad intestinal.*

Aunque la actividad de los órganos viscerales, como el tracto gastrointestinal, se hace sin ningún esfuerzo voluntario, ni atención o entrenamiento, hoy día parece posible intervenir directamente sobre sus patrones de funcionamiento reduciéndolos o aumentádoslos a voluntad, mediante el control instrumental directo o lo que parece más sorprendente e inusitado, enseñándoles a adquirir nuevos ritmos de funcionamiento mediante el aprendizaje instrumental.

Miller y DiCara, experimentando en ratas paralizadas con curare pudieron demostrar que pueden aprender respuestas viscerales en la misma forma que ellas pueden aprender respuestas esqueléticas, es decir, mediante entrenamiento instrumental pudieron aumentar o disminuir la frecuencia cardíaca, la presión sanguínea, las contracciones intestinales, etc. Otros investigadores han informado similares resultados obtenidos en sujetos humanos, lo mismo que en animales no paralizados.

En base a que estas respuestas viscerales son mediadas a través del sistema nervioso autónomo y a su gran especificidad y ejecución es posible conjeturar que ellas deben tener una representación en la corteza cerebral y conexiones neurales con centros cerebrales superiores.

Si es posible el aprendizaje instrumental visceral lo es también el que los síntomas de los trastornos psicósomáticos sean aprendidos y, si esto es cierto, también lo es el que se podrá entrenar a los pacientes psicósomáticos a mejorar o aliviar sus desagradables síntomas. Dentro de estas posibilidades están los trastornos de la motilidad gastrointestinal caracterizados por hipomotilidad e hiperomotilidad.

Teniendo en cuenta que el músculo liso intestinal tiene la propiedad de funcionar aisladamente, sin intervención de actividad neural extrínseca ni intrínseca cabe la posibilidad de conjeturar que también podría ser sometido a aprendizaje instrumental.

R E S U M E N

Se revisan varios trabajos científicos en los cuales sus autores se proponen aportar nuevos hechos relacionados con los diversos mecanismos químicos y nerviosos que intervienen en la motilidad intes-

tinal y su control. Igualmente se analizan los fenómenos mecánicos y eléctricos que tienen lugar durante la actividad del músculo liso intestinal tanto in vivo como in vitro.

Finalmente se menciona la posibilidad de intervenir instrumentalmente sobre esta actividad visceral a fin de obtener cambios en sus módulos de actividad normal y/o anormal.

SYNOPSIS

It was reviewed the works of several investigators concerning with the chemical and nervous mechanisms of the intestinal motility and its control. It was also analyzed the mechanical and the electrical events that take place during the activity of the intestinal smooth muscle, in vivo and in vitro.

Finally, is postulated the possibility of the instrumental learning of new patterns of activity upon this visceral structure in normal or in abnormal conditions.

REFERENCIAS:

- 1 Ahlquist, R. P., and Levy, B. Adrenergic mechanisms of the canine ileum. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 127: 146, 1957.
- 2 Amer, M. S. Mechanisms of action of cholecystokinin. *Clin. Res.* 17: 520, 1969.
- 3 Axelsson, and Bülbiring, E. Metabolic basis for the inhibition action of adrenaline on intestinal smooth muscle. *J. Physiol. (London)* 153: 8 p., 1960.
- 4 Axelsson, and Bülbiring, E. Metabolic factors affecting the electrical activity of intestinal smooth muscle. *J. Physiol. (London)* 156: 344, 1961.
- 5 Bass, P. C., et al. Motor and electric activity of the duodenum. *Am. J. Physiol.* 201: 287, 1961.
- 6 Bortoff, A. Slow potential variations of small intestine. *Am. J. Physiol.* 201: 203, 1961.
- 7 Brown, G. L., et al. The release of chemical transmitter from the sympathetic nerves of the intestine of the cat. *J. Physiol. (London)*. 143: 41, 1958.
- 8 Bülbiring, E., et al. An investigation of the peristaltic reflex in relation to anatomical observations. *Quart. J. Expert. Physiol.* 43: 26, 1958.
- 9 Celander, O. Are there any centrally controlled sympathetic inhibitory fibres to the musculature of the intestine? *Acta Physiol. Scand.* 47: 299, 1959.
- 10 Coceani, F., et al. Effect of nerve stimulation on prostaglandin formation and release from the rat stomach. *Am. J. Physiol.* 213: 1056, 1967.
- 11 Daniel, E. E., et al. Electrical activity of the longitudinal muscle of dog small intestine studied in vivo using microelectrodes. *Am. J. Physiol.* 198: 113, 1960.
- 12 Daniel, E. E. The electrical and contractil activity of the pyloric region in enterology. 49: 395, 1965.
- 13 Dewey, M. M. The anatomical basis of propagation in smooth muscle. *Gastrodogs and the effects of drugs. Gastroenterology.* 49:403, 1965.
- 14 Farrar, J. T., et al. Small intestinal motility. *Gastroenterology.* 52: 1019, 1967.
- 15 Gillespie, J. S., and MaKenna, B. R. The inhibitory action of the sympathetic nerves on the smooth muscle of the rabbit gut, its reversal by reserpine and restoration by catecholamines and by DOPA. *J. Physiol (London)*. 156: 17, 1961.

16. Fleshler, B. and Bennet, A. Response of human, guinea, and rat colonic circular muscle to prostaglandins. *J. Lab. Clin. Med.* 74: 872, 1969.
17. Gillespie, J. S. Smooth muscle and sympathetic nerves. *J. Physiol (London)*. 162: 54, 1962.
18. Gerson, M. D. *J. Physiol. (London)*. 189: 317, 1967.
19. Gregory, R. A., and Tracy, H. J. The constitution and properties of two gastrins extracted from hog antral mucosa. *Gut*. 5: 107, 1964.
20. Hoff, E. C., et al. Salivation as a component of the visceral response to cerebral stimulation. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 106: 668, 1963.
21. Horton, E. W. Hypothesis on physiological roles of prostaglandins. *Physiol. Rev.* 49: 122, 1969.
22. Jacobowitz, D. Histochemical studies of the autonomic innervation of the gut. *J. Pharmacol. Exp. Therap.* 149: 358, 1965.
23. Job, D. D. Ionic basis of intestinal electrical activity. *Am. J. Physiol.* 217: 1534, 1969.
24. Johanson, B., et al. Tonic supraesophageal mechanism influencing the intestino-intestinal reflex. *Acta Physiol. Scand.* 72: 200, 1968.
25. Kim, T. S., Shulman, J., and Lewine, R. A. Relaxant effect of cyclic 3', 5' AMP on the isolated rabbit ileum. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 163: 1968.
26. Klinge, F. Behavior of isolated intestinal segments without one or both plexuses. *Am. J. Physiol.* 164: 284, 1951.
27. Kock, N. G. An experimental analysis of mechanism engaged in reflex inhibition of intestinal motility. *Acta Physiol. Scand.* 47 (Suppl. 164): 1, 1969.
28. Kosterlitz, H. W., and Robison, J. A. Inhibition of the peristaltic reflex of the isolated guinea-pig ileum. *J. Physiol (London)*. 136: 249, 1957.
29. Kosterlitz, H. W., and Lees, G. M. Pharmacological analysis of intrinsic intestinal reflexes. *Pharmacol. Rev.* 16: 301, 1964.
30. Kosterlitz, H. W., and Watt, A. J. Adrenergic receptors in the guinea-pig ileum. *J. Physiol (London)*. 177: 11 p., 1965.
31. Kosterlitz, H. W. Intrinsic intestinal reflexes. *Am. J. Dig. Dis.* 12: 245, 1967.
32. Martinsson, J. The efferent vagal control of the stomach. *Acta Physiol. Scand.* 65 (suppl. 255): 1, 1965.
33. Milton, G. W., et al. The origin of the rhythmic electropotential changes in the duodeno. *Quart. J. Exp. Physiol.* 40: 79, 1955.
34. Milton, G. W., et al. The pacemaking area of the duodenum. *J. Physiol. (London)*. 132: 100, 1956.
35. Paton, W. D. Electron microscopy of the smooth muscle and nerve networks of guinea-pig ileum. *J. Physiol. (London)*. 173: 20 p., 1964.
36. Robison, G. A., et al. Cyclic AMP. *Ann. Rev. Biochem.* 37: 149, 1968.
37. Smith, A. N., and Hogg, D. Effect of gastrin II on the motility of the gastrointestinal tract. *Lancet*. 1: 403, 1966.
38. Sutherland, E. W., and Ral, T. W. The relation of adenosine 3', 5' phosphate and phosphorylase to the action of catecholamines and other hormones. *Pharmacol. Rev.* 12: 265, 1960.
39. Sutherland, E. W., et al. Action of epinephrine and the role of the adenyl cyclase system in hormone action. *Recent Progr. Hormone Res.* 21: 623, 1965.
40. Van Harn, G. L. Responses of muscles of cat small intestine to automatic nerve stimulation. *Am. J. Physiol.* 204: 352, 1963.
41. Vantrappen, G., et al. A method for the analysis of intestinal motility records. *Am. J. Dig. Dis.* 10: 449, 1965.
42. Wilkenfeld, B. E., and Lewy, B. The effects of theophylline, diazoxide, and imidazole on isoproterenol induced inhibition of the rabbit ileum. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 169: 61, 1969.
43. Bortoff, A., and Sachs, F. Electrotonic spread of slow waves in circular muscle of small intestine. *Am. J. Physiol.* 218: 576, 1970.
44. Truelove, S. C. Movements of the large intestine. *Physiol. Rev.* 46: 457, 1966.

TENIASIS

Presentación de 74 casos, 2 de ellos con infección múltiple

DR. ARTURO PINEDA *

DR. DAVID BOTERO **

DR. CESAR BRAVO ***

La teniasis es una parasitosis importante en Colombia, afecta al 1.2% de la población. (1). Se han encontrado entre nosotros las siguientes especies de tenias que en su estado adulto parasitan al hombre: *Tenia solium*, *Tenia saginata*, *Himenolepys nana*, *Himenolepys diminuta* y *Dipylidium caninum*. Este trabajo tiene por objeto presentar algunos aspectos clínicos, epidemiológicos y de tratamiento sobre 74 casos de infección por *T. solium* y *T. saginata* estudiados por nosotros, y además hacer algunas anotaciones generales sobre la parasitosis producida por estos vermes.

MATERIAL Y METODOS

En un lapso de 4 años estudiamos 74 casos de teniasis en personas residentes en la ciudad de Medellín, cuyas muestras de fecales fueron enviadas a nosotros como parte del examen general que se le hacía a los pacientes, o porque éstos declaraban que habían eliminado lo que parecía corresponder a proglótides.

* Profesor de Medicina Interna. Gastroenterología. Facultad de Medicina. Universidad de Antioquia.

** Profesor Titular de Parasitología. Facultad de Medicina. Universidad de Antioquia.

*** Profesor de Medicina Interna. Facultad de Medicina. Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

La identificación de la parasitosis se efectuó al observar la presencia de huevos típicos al examen microscópico de las materias fecales, o los proglótides cuyo análisis permitió la clasificación de la especie en 11 pacientes; además fue posible estudiar el scolex del parásito eliminado en 32 casos diferentes.

El grupo total fue dividido en 2 subgrupos para efectos de tratamiento. El primer grupo, formado por 61 pacientes fue tratado con un derivado acridínico (Metoquina*), el cual fue administrado por sonda duodenal a dosis de 400 mgs. disueltos en 10 c.c. de agua, teniendo cuidado de inyectar la solución muy lentamente para evitar su reflujo al estómago. Es bien sabido que estas drogas depositadas en el estómago producen náuseas y vómito muy frecuentemente, con el peligro de que se regurgiten al estómago huevos de tenia que en caso de corresponder a la especie *T. solium* pueden originar la aparición de una cisticercosis. Diez minutos después de la administración de la Metoquina se inyectó 100 c.c. de solución saturada de sulfato de magnesia por la misma sonda, la cual fue retirada lentamente unos 5 minutos más tarde. El paciente debía defecar en un recipiente con agua tibia para coleccionar los parásitos.

El segundo grupo, formado por 13 pacientes fue tratado con diclorodifenilmetano o diclorofén (Tenex**), administrado por vía oral a razón de 1 gm. por 10 kg. de peso corporal sin pasar de 6 gm. en el día. Se fraccionó la dosis total en 4 dosis parciales e iguales con 4 horas de intervalo. Esta sustancia destruye el parásito y por lo tanto imposibilita su identificación.

Todos los enfermos fueron interrogados sobre manifestaciones de intolerancia a la droga administrada y la reaparición de proglótides en sus deyecciones. Se efectuó examen de materias fecales en forma seriada por un lapso variable entre el 1 mes y 1 año después del tratamiento, la gran mayoría por más de 3 meses.

RESULTADOS

La totalidad de los pacientes vivían en el área urbana y constituyen una muestra irregularmente seleccionada ya que la mayoría gozaban de algún tipo de seguro social y por lo tanto tenían edad para trabajar. Ello explica que el 85% de los casos tenían edad su-

* Producto de la casa Winthrop.

** Producto de la casa Sanicol.

perior a los 10 años y más del 59% tenían entre 20 y 30 años de edad. El 58% de los casos correspondían al sexo masculino.

La ocupación de los enfermos, en orden descendente de frecuencia fue: empleados, obreros de fábricas, oficios domésticos, estudiantes, etc.

Todos los pacientes estaban multiparasitados y consultaban principalmente por dolor abdominal, diarreas, anorexia, mareos, enflaquecimiento, nerviosidad y convulsiones; síntomas que con frecuencia atribuían a la tenia los que sabían que la tenían.

Los parásitos más frecuentemente asociados fueron áscaris, tricocéfalos y *E. histolytica*.

El signo más frecuentemente observado por los pacientes fue la eliminación de proglótides los cuales salían espontáneamente por el ano o mezclados con las heces.

En los pacientes que se habían dado cuenta de que albergaban una tenia, la evolución de la parasitosis fue mayor de un año en el 90% de los casos, y dos enfermos creían tener el parásito desde hacía 14 años el uno y 16 el otro.

De los 74 casos observados hubo 2 con infección múltiple por *T. solium*; uno tenía 5 parásitos y el otro 25. Los scolex de tales vermes fueron identificados después del tratamiento con Metoquina. Los enfermos sólo se habían quejado de la eliminación espontánea de proglótides.

De 16 pacientes interrogados sobre el hábito de comer carne cruda o mal cocida, 10 respondieron afirmativamente.

La proporción de infección por *T. Solium* y *T. saginata* fue aproximadamente igual.

De 68 pacientes a los cuales se les practicó hemograma, 15 mostraban eosinofilia de 5% o mayor, y de éstos 3 tenían más de 20% de eosinófilos.

El 5% de las personas que recibieron Metoquina y 3 de los 13 que recibieron Tenex presentaron manifestaciones gastrointestinales de intolerancia consistentes en náuseas, vómito y diarrea, manifestaciones que en algunos casos determinó el fracaso terapéutico de la droga.

COMENTARIOS

De las otras tenias que pueden parasitar al hombre la más frecuente es la *H. nana* que afecta principalmente a los niños, en los cuales ha provocado la aparición de pequeñas epidemias especialmente entre escolares con malas condiciones higiénicas. La infección por *H. diminuta* es menos frecuente que la anterior, pues su ciclo de vida requiere la ingestión de un artrópodo infectado a partir del huésped definitivo; sin embargo, hemos observado varios casos de esta parasitosis en nuestro país. La infección por *D. caninum* es rara y personalmente sólo conocemos dos casos, ambos en niños lactantes. Las dos infecciones anteriores son propias de animales y el hombre actúa como huésped accidental. La sintomatología y el tratamiento de estas teniasis son similares a lo descrito referente a las tenias *solium* y *saginata*.

Los pacientes estudiados por nosotros son en su totalidad colombianos que adquirieron la infección en nuestro país. Los datos epidemiológicos relacionados con edad, sexo, oficio y procedencia sólo son aplicables al grupo estudiado y no representan las características de la teniasis en Colombia, pues la muestra fue seleccionada. Desde el punto de vista clínico nuestros datos coinciden con los publicados en otros países (2-3), en los cuales la principal manifestación fue la eliminación de proglótides y la presencia de síntomas gastro-intestinales, alérgicos y nerviosos. La *T. solium* y la *T. saginata* se han llamado comúnmente "solitarias" debido a que la infección por lo regular es causada por un parásito solamente. La razón para este monoparasitismo no está totalmente esclarecida pero la teoría más aceptada es la de que hay fenómenos de inmunidad a la superinfección. La descripción de infecciones múltiples por tenias no son escasas en la literatura mundial; revisiones recientes (4-5) las relatan en varios continentes y en algunos casos con número mayor de parásitos que los presentados por nosotros.

En relación con tratamientos, la literatura es pródiga en publicaciones y en el sin número de compuestos ensayados. La Metoquina usada por nosotros en la mayoría de los pacientes ha sido ampliamente estudiada, y los resultados obtenidos son satisfactorios siempre que se logre eliminar el problema de irritación gástrica; esta droga que corresponde al grupo de la quinacrina dentro de los medicamentos antimaláricos, ha sido de las más usadas como tenífugo en los

últimos tiempos (6). Más recientemente apareció el Tenex como tenicida activo con buenos resultados (7-8). En los últimos años hemos tenido oportunidades de tratar pacientes con la clorosalicilamida (Yomesán), droga que en nuestras manos y en las de otros autores extranjeros ha mostrado muy buen efecto y gran facilidad en su administración (9-10). Esta última droga fue también efectiva en un grupo de casos de infección por *D. caninum*. (11)

También tuvimos experiencia con el uso de la paromomicina (Humatin) en el tratamiento de 30 casos de *T. solium* y *T. saginata* (12). Esta droga que es un antibiótico sin absorción apreciable en el intestino fue usada a la dosis de 40 mg. por kg. de peso día por 5 días en la mitad de los casos y a dosis única de 75 mg. por kg., con un máximo de 4 gm., en la otra mitad. Obtuvimos curación en 93.3% de los casos. Hubo manifestaciones de intolerancia, principalmente diarrea y dolor abdominal, en el 50% de los casos. Estos síntomas colaterales fueron menos frecuentes en los pacientes que recibieron el tratamiento en dosis única.

R E S U M E N

Se presenta una breve descripción de 74 casos de infección por *Taenia solium* y *Taenia saginata*, dos de los cuales presentaron infecciones múltiples por la primera especie mencionada, con 25 y 5 parásitos, respectivamente. Se hacen comentarios de orden clínico y terapéutico así como breve mención de otras tenias que en su estado adulto parasitan al hombre en Colombia.

S Y N O P S I S

This paper refers to the presentation of 74 cases of infection by the common tapeworms in Colombia *T. solium* and *T. saginata*. Two of the patients presented multiple parasitism and the number of recovered scolex after treatment was 5 and 25 respectively, identified as *T. solium* in both cases. A short description of the clinical and therapeutical aspects of the cases is presented as well as the mention of the other tapeworms found in Colombia as human intestinal parasites.

REFERENCIAS:

- 1 Parasitismo intestinal. Estudio de recursos humanos para la salud y educación médica en Colombia. Investigación nacional de Morbilidad. Ministerio de Salud Pública. Asoc. de Fac. de Medicina. Bogotá, D. E., 1969.
- 2 Swartzwelder, J. C. Clinical Taenia infections: An analysis of sixty cases. J. Trop. Med. and Hyg. August 1, 1939.
- 3 Bacigalupo, A. D'alessandro. Clínica de la Teniasis humanas por *Taenia saginata*. Prensa Med. Argentina 43: 1520-1527, 1956.
- 4 Osimani, J. J. Infecciones múltiples por las Tenias llamadas "Solitarias". Anales Fac. de Medicina, Montevideo. 43: 223-228, 1958
- 5 Donckaster, R. y Donoso, Dos casos de teniasis múltiple. Bol. Chil. Parasit. 15: 83-84, 1960.
- 6 Botero, D. Tratamiento de preferencia en los parásitos intestinales comunes en Colombia, Antioquia Médica 8: 78-89, 1958.
- 7 Biagi, F., Orozco, L. G., y Robledo, E. Efectividad del Diclorofén contra *Hymenolepis nana*. Bol. Med. Hosp. Infant. Mex. 16: 113-116, 1959.
- 8 Seaton, D. R. On the use of Diclorophen as a Tenifuge por *Taenia saginata*. Ann. Trop. Med. & Parasit. 54: 338-340, 1960.
- 9 Faigenbaum, J., Sapumar, J., Atias, A., Belmar, R. y Cuello, E. Tratamiento de la teniasis con un derivado de la Salicilamida. Bol. Chil. Parasit. 18: 30-32, 1963.
- 10 De Oliveira, A. C. Tratamiento de teniasis humana con un derivado de Salicilamida. Rev. Inst. Med. Trop. Sao Paulo. 5: 202-105, 1963.
- 11 Belmar, R. *Dipyliidium caninum* en niños. Comunicación de 13 casos y tratamiento con un derivado de la Salicilamida. Bol. Chil. Parasit. 18: 63-67, 1963.
- 12 Botero, D. Paromomycin as effective treatment of *Taenia* infection. Am. J. Trop. Med. & Hyg. 19: 234-237, 1970.

ACTIVIDADES DE LA ACADEMIA DE MEDICINA DE MEDELLIN

El día 5 de abril, a las 6 p. m., se verificó la reunión ordinaria de la Academia de Medicina de Medellín. Se dio lectura a una comunicación firmada por el doctor Tomás Quevedo G., Jefe de Educación Graduada del I.C.S.S., en la cual se pide que la Academia designe un representante para integrar un comité que estudie los métodos de diagnóstico y tratamiento actuales de la b'enorragia. La presidencia designó al doctor Marcos Restrepo Isaza, profesor de Microbiología de la Facultad de Medicina como representante de la Academia en dicho Comité.

La Comisión designada para estudiar el trabajo del doctor José H. Peñaloza R., rindió un informe favorable sobre este estudio, el cual fue aprobado por la corporación.

El doctor José Molina López fue propuesto por los doctores Tomás Quevedo G., Hernando Posada González e Iván Molina Vélez, para ingresar a la Corporación como Miembro Correspondiente. El doctor Molina López se graduó de médico, en la Facultad de Medicina de la Universidad de Antioquia, en el año 1961; fue residente de medicina interna en el Hospital San Vicente de Paúl hasta 1966. El doctor Molina López ha sido Subsecretario Departamental de Salud Pública de Antioquia, médico asesor del departamento médico del I.C.S.S. y es actualmente profesor del departamento de medicina interna de la Facultad e internista reumatólogo del I.C.S.S., es miembro de varias sociedades científicas y ha hecho 9 trabajos publicados sobre Inmunología y Reumatología.

El doctor Alberto Restrepo Mesa presentó su trabajo sobre "Síntesis Proteica y Hemoglobinas Anormales", que constituyó un resumen afortunado y muy didáctico sobre el tema. En la sesión estuvo presente el doctor Alipio Jeri, Presidente de la Sociedad Peruana de Hematología.

