

ANTIOQUIA MEDICA

VOL. 18 Nro. 5 1968 — 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 Postal reducida, licencia N° 28 de la Administración Postal Nacional.

Dr. Benjamín Mejía Cálad
Decano de la Facultad

Dr. Gabriel Marín G
Presidente de la Academia

EDITOR :

Alberto Robledo Clavijo

CONSEJO DE REDACCION:

Dr. Hernán Vélez A.
Dr. Iván Jiménez
Dr. Oscar Duque H.
Dr. William Rojas M.

Dr. Mario Robledo V.
Dr. David Botero R.
Srta. Melva Aristizábal
Dr. Juan Antonio Montoya O.
Dr. Alfredo Naranjo V

Margarita Hernández B., Administradora

CONTENIDO:

EDITORIAL

Los presupuestos de salud 297

La desnutrición protéico calórica. Una enfermedad multifacética. I. La anemia. *Dres. Hernán Vélez A., Alberto Restrepo M. y Joseph J. Vitale.*..301

El Código Genético y la Síntesis de Proteínas.
Dr. Hernán Villegas Galarza 319

Prevalencia de diabetes e hipertensión.
Dres. Guillermo Montoya T. y Eduardo Cano G. 349

La interposición yeyunal gastroduodenal. Experiencias con su utilización en el tratamiento del síndrome post-gastrectomía.
Dres. Francisco Arango L. y Jorge E. Restrepo G. 359

Evaluación clínica de un nuevo derivado del ácido -6- Amino-penicilínico (BL-P 804). *Dr. Hernando Rocha Posada* 371

SECCION NEUROLOGICA

Lipoma del sistema nervioso central.
Dres. Gabriel Toro G., Mario Cadena R. y Dra. Gladys de Toro...... 383

LOS PRESUPUESTOS DE SALUD

Cada día es mayor el clamor de las entidades hospitalarias por la carencia de recursos para su funcionamiento. De todos los ámbitos del país llega la queja a los oídos de los distintos estamentos del Gobierno exponiendo la necesidad de aumentar los aportes para atender eficientemente a sus crecientes necesidades.

Pero el Estado permanece sordo a esos clamores y a pesar de las reformas y de la creación de nuevos organismos encargados de atender la asistencia pública, es lo cierto que los auxilios no se aumentan en proporción suficiente.

Somos testigos de los esfuerzos que hacen nuestras instituciones hospitalarias para tratar de atender con sus menguados presupuestos las demandas del pueblo y prestar un servicio acorde con los adelantos de la ciencia. Ellas han educado a la comunidad, que ya ha aprendido a colaborar económicamente y por medio de los Servicios Sociales contribuye eficazmente a su sostenimiento. Ellas claman, impetran, exigen y han llegado a disminuir las camas en servicio, pero todo en vano, la Nación, el Departamento y el Municipio no escuchan.

En tanto, sus deudas se ven crecer, los créditos se les cierran, los costos aumentan por consiguiente y el pueblo continúa sufriendo el impacto de tal situación.

Más en los Hospitales Universitarios el problema es aún mayor, pues con la disminución de las camas, la enseñanza que se imparte

a los estudiantes se torna insuficiente y deformada, pues no llegan al hospital sino los casos más graves y raros, que no son los más frecuentes en la patología.

Los médicos no somos enemigos de la planeación ni de la integración de servicios; antes bien las hemos patrocinado. Pero no puede excusarse tras ellas la morosidad del Gobierno para acudir a cumplir un derecho del pueblo y un mandato constitucional. Si se quiere tener una buena asistencia médica, el Estado debe proporcionar los medios necesarios; pero pretender que la haya con mínimos recursos, escatimando los auxilios y disminuyendo la eficiencia, es engañar al pueblo.

Nos están obligando a hacer y a enseñar una medicina de guerra, que está reñida con todos los criterios científicos y aún éticos.

Por lo demás, asombra el ver como los médicos somos los únicos que agitamos este tema, existiendo un pueblo que sufre y que tiene sus representantes, una Universidad que tiene sus personeros y una comunidad entera que tiene sus cauces de expresión. Todas ellas afectadas por servicios hospitalarios insuficientes.

En los últimos años las camas hospitalarias han disminuído en tanto que la población ha aumentado y esta paradoja no es indicio de disminución de las enfermedades y de mejor salud de la comunidad, es la manifestación del desinterés de quienes manejan la cosa pública por la atención hospitalaria.

Como médicos exigimos que se nos proporcionen recursos suficientes para atender a los hermanos que sufren y poner a su disposición todos los adelantos de la ciencia. Y como ciudadanos, reclamamos al Estado el incumplimiento de la Constitución que manda velar por la salud de todos los colombianos.

ARC.

LA DESNUTRICION PROTEICO CALORICA UNA ENFERMEDAD MULTIFACETICA

I. LA ANEMIA

Dr. Hernán Vélez A. *

Dr. Alberto Restrepo M. *

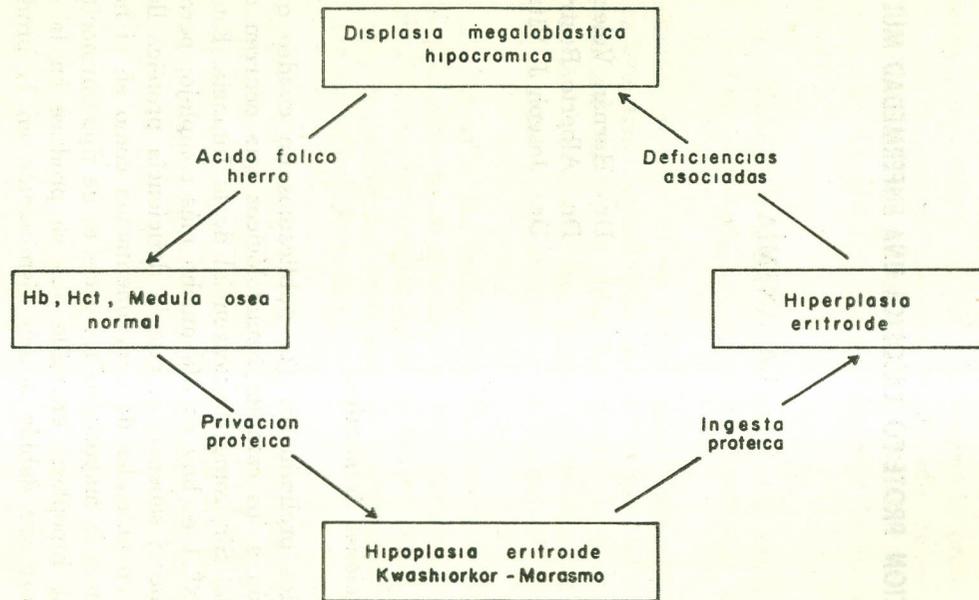
Dr. Joseph J. Vitale *

Consideraciones Generales

En estudios preliminares (1) publicamos un cuadro que ofrecía una explicación a los cambios hematológicos que ocurren durante el tratamiento del Síndrome Pluricarencial de la Infancia. Este esquema de la figura N° 1 es hoy en día mucho más complejo; pero de todas maneras lo que sí sabemos es que la deficiencia protéica lleva a una anemia tanto en animales de experimentación como en el hombre (2-3-4); esta anemia la mayoría de las veces es de tipo normocítico y normocrómico. La hipoplasia eritroide que se produce en la deficiencia protéica pudiera ser debida a una disminución en la producción de

* Del Departamento de Medicina, (Nutrición y Hematología) Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia y Departamento de Nutrición, Tufts University, School of Medicine.
Parte de un trabajo presentado a la Conferencia sobre Desnutrición Protéico Calórica. Londres, Abril de 1967.

GRAFICA N° 1.



GRAFICA N° 1 - Cambios hematológicos durante el tratamiento de la anemia en el Síndrome de Desnutrición Protéico Calórico. (Am. J. Clin. Nut., 12:452, 1963).

eritropoyetina (5-6-7), o de otros factores que intervienen en la regulación de la eritropoyesis (7-8-9).

Algunos estudios demuestran que después de la normalización de la ingesta protéica se produce una hiperplasia de la médula ósea, siempre y cuando no existan otras deficiencias asociadas. Si éstas existen se hacen más aparentes después de la iniciación de la ingestión protéica (figura N° 1).

Como resultado de posteriores estudios en esta área se ha modificado un poco el primer esquema y en el gráfico N° 2 ofrecemos algunas consideraciones al respecto. Primero, la deficiencia primaria de ácido fólico no es un problema de Salud Pública como generalmente se ha creído; segundo, la deficiencia de hierro puede llevar al desarrollo de la deficiencia de ácido fólico; tercero, la deficiencia protéica puede producir el Síndrome de Sprue. Con estos conceptos en mente no es difícil pensar que si la deficiencia protéica produce un estado de malabsorción o un síndrome parecido al Sprue, las deficiencias hemáticas también ocurren.

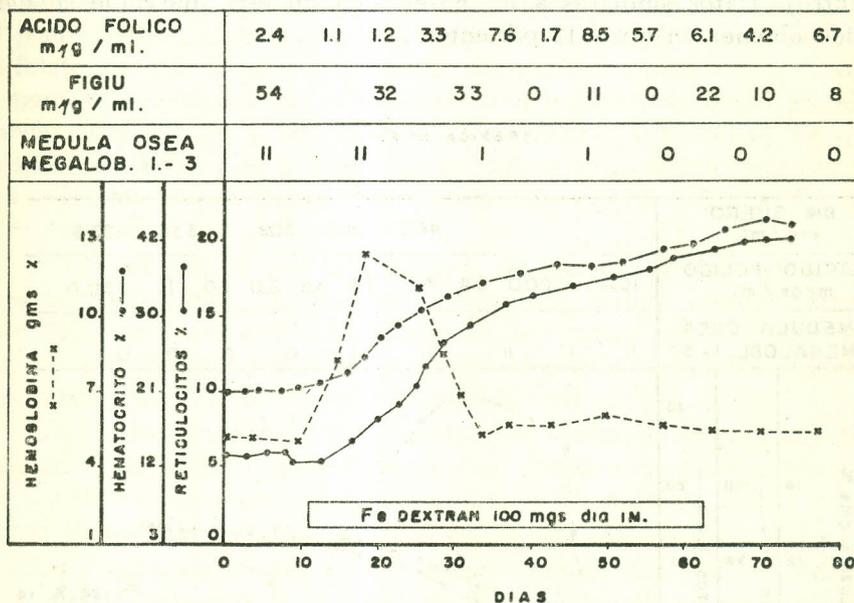
Efecto de Dietas Bajas en Acido Fólico en Hombres

Cambios Sanguíneos.- Una dieta baja en ácido fólico como la descrita por Herbert (10) que contiene menos de 8 mcgs de folato por día, fue utilizada para nuestros estudios. Como es extremadamente difícil encontrar voluntarios completamente normales en la población colombiana, usamos pacientes que presentaban anemias dimórficas, esto es, individuos que muestran signos de deficiencia de ácido fólico y deficiencia de hierro concomitantemente. En un principio se creyó que el tratamiento de estos pacientes con hierro enmascaraba la verdadera severidad de la deficiencia de ácido fólico (displasia megaloblástica), y que subsecuentemente si se trataban estos pacientes con cantidades crecientes de ácido fólico se podría encontrar las dosis mínimas de ácido fólico necesario para obtener una normoblastosis. El resultado que se obtuvo indicó que la deficiencia de hierro puede inducir una deficiencia secundaria de ácido fólico.

En el Hospital Universitario San Vicente de Paúl en Medellín, Colombia, aproximadamente del 15 al 20% de los pacientes con anemia hipocrómica presentan una anemia que muestra signos concomitantes de displasia megaloblástica. La mayoría de las deficiencias de hierro en estos pacientes se debe a parásitos intestinales (*N. americanus*). Para los estudios, los pacientes fueron admitidos a una Sala Metabóli-

con hierro y se observó un pico de reticulocitosis. Como presentaba una infección por *N. americanus* se trató con tetracloretileno por 3 días. Se puede observar que después de corregida la anemia, la medula ósea regresó a lo normal presentándose una disminución significativa de los niveles de ácido fólico en el suero. Poco después el paciente recibió hierro y grandes dosis de ácido fólico sin que tuviera una respuesta reticulocitaria. El paciente no mostró deficiencia de vitamina B12 como se indica por los niveles en el suero.

GRAFICA N° 3.

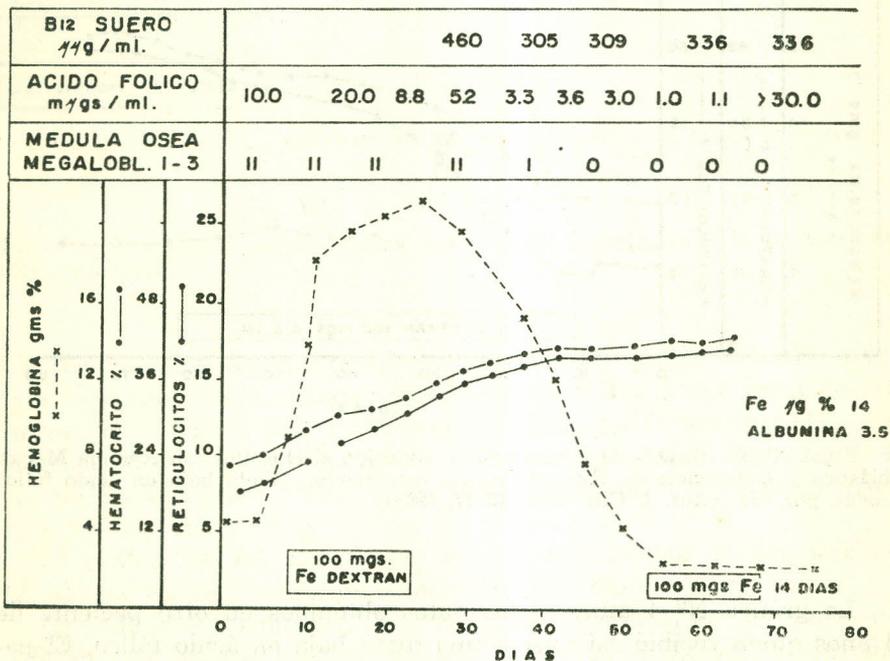


GRAFICA N° 3 - R. Q. - 14 años de edad, admitido al Hospital con Anemia Megaloblástica y Deficiencia de Hierro. Tratado con hierro y dieta baja en ácido fólico 8 mcgs. por día. (Am. J. Clin. Nut. 19:27, 1966).

La gráfica N° 4 muestra los datos obtenidos en otro paciente de 14 años quien recibió así mismo una dieta baja en ácido fólico. El paciente presentaba una infección intestinal masiva con 4 diferentes tipos de parásitos para los cuales no fue tratado; al ingreso mostró una anemia severa con una hemoglobina de 4.3 gms% y un hematocrito de

19%. La sangre periférica mostró marcada hipocromía, microcitosis, anisocitosis y poikilocitosis. El ácido fólico en el suero a la admisión fue de 2.4 ng/ml y la médula ósea mostró un grado II de megaloblastosis. Después de la corrección de la deficiencia de hierro y a pesar de que el paciente estaba ingiriendo una dieta con menos de 8 mcgs de ácido fólico por día se presentó una remisión de la megaloblastosis con una maduración normoblástica. Llama la atención la reducción del número de huevos de uncinaria, tricocéfalos y estrongiloides después del tratamiento con hierro. Con la desaparición de la megaloblastosis los valores de ácido fólico en contraste con aquellos encontrados en el paciente de la figura N° 3, aumentaron a lo normal (5 a 8 nanogramos por mililitro). Datos similares a los observados en este individuo se han podido obtener en otros 12 pacientes.

GRAFICA N° 4.



GRAFICA N° 4 - O. J. M. - 14 años, recibió una dieta baja en ácido fólico 8 mg. por día. (Am. J. Clin. Nut. 19:27, 1966).

Explicación para el Desarrollo de la Megaloblastosis.

Es posible que los pacientes estudiados ingirieran menos de 8 mcgs. de ácido fólico antes de la admisión a la Sala Metabólica y que su megaloblastosis pudiera atribuirse a un problema dietario; esta posibilidad se descarta puesto que se han efectuado 12 encuestas nutricionales en familias de comunidades semejantes a las de los pacientes. Los resultados indican que los niveles de ácido fólico ingeridos varían entre 100 y 120 mcgs. por día.

Otra posible explicación para la presencia de megaloblastosis en estos pacientes sería la malabsorción. Layrisse (13) y sus colaboradores demostraron la existencia de malabsorción al ácido fólico en 13 de 20 pacientes con anemia por uncinaria. Sin embargo, la malabsorción de folato fue debido no a la infección por uncinaria puesto que el folato tampoco se absorbió en 7 pacientes que habían sido desparasitados previamente. No se puede descartar totalmente la posibilidad de que existiera un defecto en la absorción del folato en nuestros pacientes ya que todos mostraron defectos de absorción de vitamina A o de D-xilosa en el examen inicial.

Puede ser posible que la deficiencia de hierro o la deficiencia proteica la cual se encontró en grados variables, trajera como resultado un defecto en la activación de la síntesis de aquellas enzimas que rompen los poliglúmatos en mono y triglúmatos más fácilmente absorbibles y ésta fuera la causa de la megaloblastosis.

Los cuadros números 1 y 2 muestran los hallazgos de pacientes con deficiencia de hierro y quienes mostraban displasia megaloblástica grados I y II. A estos pacientes se les administró 50 mcgs. de ácido pteroilglutámico por día y fueron tratados con hierro intramuscular.

Los resultados indican que la megaloblastosis persistió a pesar de la administración oral de 50 mcgs. de P. G. A. y sólo se presentó una respuesta adecuada luego de la administración de hierro.

El paciente J. H. (cuadro N° 1) tiene una curva de tolerancia a la vitamina A normal pero una absorción de D-xilosa anormal. Presentó a la admisión edema de miembros inferiores con unas proteínas totales de 5.8 gms% y una albúmina de sólo 2.2 gms%. Se puede notar que a la admisión pesaba 63 kilos y cuando fue dado de alta pesó 58 kilos. Esta pérdida de peso se debió a la pérdida del edema. El nivel del ácido fólico estaba por debajo de lo que se considera niveles normales para luego tener un aumento significativo de 14 ng/ml luego de ser dado de alta.

CUADRO N° 1

EFECTOS DE 50 MCGS. DE ACIDO FOLICO DIARIOS PACIENTE CON MEGALOBLASTOSIS Y DEFICIENCIA DE HIERRO

Fecha	Folato		Hemoglobina	Hematocrito	Reticulocitosis	Megaloblastosis
	suero (ng/ml)	(Gms%)	(Gms%)	%	%	(1-3)
I—25-66	—	3.5	15	15	12.8	II
II— 2-66	—	5.3	23	23	22.0	II
II— 2-66	1.0	6.5	25	25	2.8	—
II—11-66	—	4.8	21	21	2.0	I
II—22-66	2.2	8.7	32	32	1.8	0
III— 1-66	1.9	10.7	35	35	5.1	I
III—18-66	2.2	12.4	41	41	2.4	0
III—29-66	14.3	14.5	45	45	1.0	0

A la admisión el paciente tenía una curva de Vit. A normal y D-xilosa anormal. Albúmina de 2.2 gms%. Infestado con ascaris y uncinarias. Se administró hierro en cantidad total de 3.1 gm. Recibió 50 mgs. de ácido fólico diario durante su hospitalización.

CUADRO N° 2

EFECTOS DE 50 MCGS. DE ACIDO FOLICO DIARIOS PACIENTE CON MEGALOBLASTOSIS Y DEFICIENCIA DE HIERRO

Fecha	Folato		Hemoglobina	Hematocrito	Reticulocitosis	Megaloblastosis
	suero (ng/ml)	(Gms%)	(Gms%)	%	%	(1-3)
III— 5-66	3.0	4.6	23	23	2.0	I
III— 2-66	—	5.2	23	23	2.4	—
III—18-66	3.3	6.1	27	27	1.6	I
III—28-66	3.6	8.7	37	37	4.2	I
IV— 5-66	—	10.4	41	41	2.2	II
IV—20-66	4.0	11.4	43	43	1.0	0
IV—29-66	—	12.1	45	45	2.0	0
V— 6-66	—	12.4	44	44	0.8	—
V—13-66	4.8	12.4	44	44	0.2	0
V—25-66	—	12.8	44	44	0.2	0

A la admisión la Vit. A fue normal y la D-xilosa normal. Las proteínas totales fueron de 6.9 gms%. Estaba infectado con uncinarias. Se administró hierro intramuscular entre el 3/5 y el 4/20 y 50 mgs. de ácido fólico diario durante su estadía hospitalaria.

El paciente H. M., cuadro N^o 2 tiene unos niveles de ácido fólico un poco más altos que los que presentaba el paciente anterior. Este paciente tenía una curva normal de vitamina A y una D-xilosa normal. El paciente no estaba desnutrido y ganó aproximadamente 3 kgs. durante sus 2½ meses de estadía en el Hospital. A pesar de la administración de 50 mcgs. de ácido fólico por día, los niveles de ácido fólico no cambian significativamente. Sullivan y Herbert (14) han demostrado que 50 mcgs. de ácido fólico por día no tienen efecto en los niveles del suero.

El cuadro N^o 3 muestra los resultados en una mujer de 48 años de edad quien tenía una deficiencia de hierro muy severa y que mostró un grado II de megaloblastosis. Se puede ver que la administración de 1.000 mcgs. de vitamina B12 intramuscular y la administración oral de 15 mgs. de P. G. A. por día por 3 días no tuvo efecto en la megaloblastosis. Se puede observar que la medula ósea retornó a lo normal solamente después de la administración de hierro. Esta paciente tenía un recuento de huevos de uncinaria bajo, pero la anemia se debía a una infección previa.

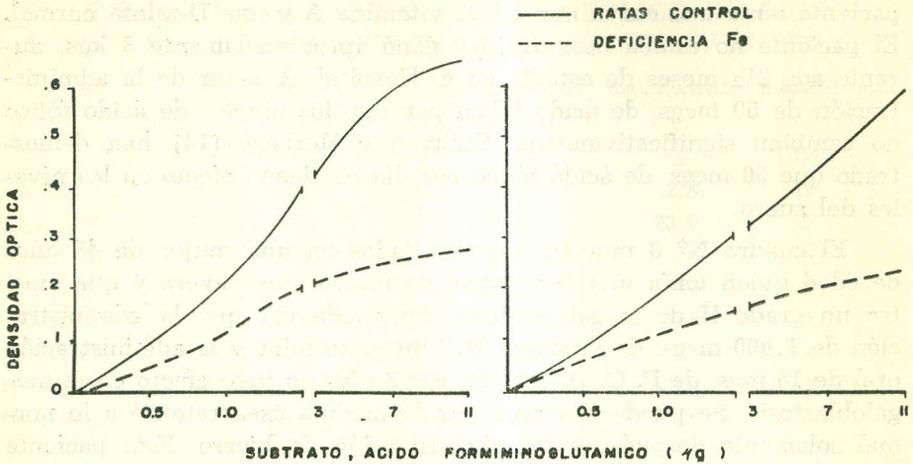
CUADRO N^o 3

EFFECTOS DE GRANDES DOSIS DE VITAMINA B12 Y ACIDO FOLICO EN PACIENTE CON MEGALOBLASTOSIS Y DEFICIENCIA DE HIERRO.

Fecha	Hemoglobina (Gms%)	Hematocrito %	Reticulocitosis %	Megaloblastosis (I-III)
III—24-66	4.8	18	2	II
V— 4-66	5.1	20	2	II
V—13-66	7.0	29	15	II
V—20-66	8.0	31	11	I
V—30-66	10.2	36	6	0
VI— 7-66	11.8	40	2	0

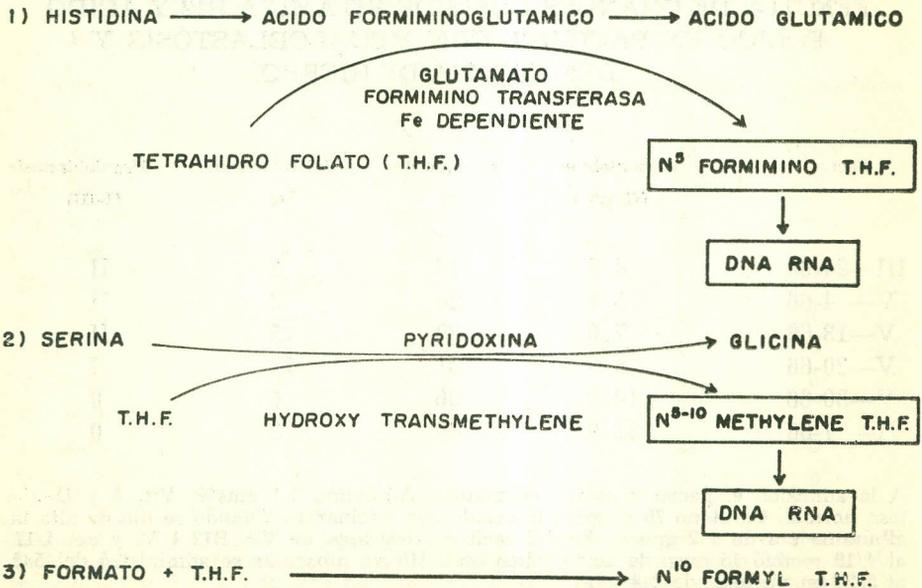
A la admisión el paciente estaba edematoso. Albúmina 3.1 gms%, Vit. A y D-xilosa normal. Caroteno 76 mcgs%; infectado con uncinarias. Cuando se dio de alta la albúmina era de 4.2 gms%. En 4/2 recibió 1.000 mgs. de Vit. B12 i.M. y del 4/17 al 4/19 recibió 15 mgs. de ácido fólico oral. Hierro muscular se administró del 5/2 al 5/26 en un total de 2.4 gms.

GRAFICA N° 5.



GRAFICA N° 5 - Actividad de la enzima glutamato formimino-transferasa en hígados de ratas control y con deficiencia de hierro. (Am. J. Nut. 88:315, 1966).

GRAFICA N° 6



GRAFICA N° 6 - Ilustración esquemática de unidades de 1 carbón y ácido tetra-hidrofólico.

CUADRO N° 4

ALGUNOS EFECTOS DE DEFICIENCIA DE HIERRO EN RATAS MACHOS

	Grupos (1)				Control				Deficiencia de Hierro				P(2)	
	Semanas	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3		4
Peso ganancia	gms.	69	101	128	173	57	63	104	126	0.01				
Hemoglobina	gms.%	11.8	12.6	12.8	13.9	5.8	6.6	5.7	5.6	0.01				
Hematocrito	%	38	38	39	41	19	23	21	20	0.01				
Hierro sérico	mg%	294	246	336	322	49	43	25	37	0.01				
I. I. B. C. ³	mg%	735	664	719	661	758	629	677	750	N. S.				
Figlu	mg%	69	165	119	59	72	169	361	423	0.05(3)				
	24/h.													
Folato en suero	m-ug/ ml.	106	81	136	90	104	96	63	58	0.05(3)				

(1) Grupos de 12 ratas sacrificadas cada semana.

(2) Control V. S. deficiencia de hierro.

(3) Figlu urinario y folato en suero a 1ª, 3ª y 4ª semana.

J. of Nut., 88:315, 1966.

Se han estudiado 9 pacientes más, todos los cuales recibieron por lo menos una inyección intramuscular de 1.000 mcgs. de vitamina B12 y varias dosis de 15 mgs. de P. G. A. Los resultados fueron similares a los descritos en el cuadro N° 3 en 5 de los 9 pacientes; 4 de ellos tuvieron una buena respuesta hematológica al ácido fólico o la vitamina B12. No es claro hasta el momento por qué algunos de estos pacientes responden a los niveles de vitamina B12 o de ácido fólico mientras otros no lo hacen.

Estudios Experimentales en Animales

Algunos de estos estudios los hemos llevado a cabo en animales y ellos confirman el hallazgo de que la deficiencia de hierro pueda producir una deficiencia secundaria de folato. Animales que han sido alimentados con dietas bajas en hierro (4) se vuelven anémicos, con bajos niveles de hierro sérico, marcada disminución en los porcentajes de saturación de hierro y crecen menos cuando se comparan con ratas que tienen una dieta control, (cuadro N° 4). Los niveles de ácido fólico disminuyen y se acompañan de un aumento en la excreción urinaria de Figlu. La médula ósea de muchas de las ratas deficientes en hierro se considera megaloblástica.

El aumento de la excreción de Figlu que se ve en los animales deficientes en hierro sugieren un defecto en la enzima glutamato-formimino-transferasa. La gráfica N° 5 ilustra la actividad de esta enzima la cual se puede dosificar en los hígados de ratas deficientes en hierro. La disminución de la actividad enzimática de los hígados de ratas deficientes en hierro no son tan marcados al fin de la primera semana, pero al fin de la segunda semana es muy notoria su reducción.

Explicación Metabólica

La gráfica N° 6 muestra las reacciones en las cuales actúa la formimino-transferasa. Las reacciones probablemente son de gran importancia para que el grupo formimino sirva como transportador de unidades de un carbón en la síntesis del RNA y del DNA. Las otras fuentes de unidades de un carbón son bien conocidas: la que proviene de la serina y la que proviene del formato, éste último derivado del metabolismo del triptofano. La gráfica N° 6 muestra por qué en la deficiencia de hierro hay una disminución en la actividad de la glutamato-formimino-transferasa lo cual podría explicar el aumento de la excreción

de Figlu en las ratas deficientes en hierro. Cabe entonces la pregunta, por qué no se llenan las necesidades de unidades de un carbón por las otras dos reacciones, es decir, el carbón que proviene del formato y de la serina? Talvez estas enzimas transportadoras están influenciadas por el estado de saturación de hierro del organismo pero hasta el momento no se sabe nada al respecto.

Hay informes del Japón, Matoth (15) en los cuales se describen dos niños con deficiencia hepática de formimino-tranferasa. Como resultado de esto se presentó aumento de la excreción de formimino-glucámico en la orina; sin embargo ninguno de ellos presentó megaloblastosis.

Klipstein y Lindenbaum (16) han encontrado un aclaramiento rápido de folato cuando éste se administra por vía intravenosa en la anemia por deficiencia de hierro. Es verdad que el aclaramiento de folato no indica necesariamente deficiencia de folato, pero indica una rápida utilización; en otras palabras hay aumento de las necesidades. Gross (17) y sus colaboradores en el año de 1964 mostraron que 4 de 48 niños con deficiencia de hierro tenían signos de deficiencia de ácido fólico comprobados bioquímicamente. Ellos atribuyeron a la deficiencia de hierro estos cambios. Goldsmith no ha sido capaz de producir deficiencia de ácido fólico en 4 voluntarios con dietas bajas en ácido fólico. uno de ellos recibía neomicina. Goldsmith logró un nivel tan bajo como de un nanogramo por mililitro después de 8 meses de una dieta restringida. Recientemente Cooper y Lowenstein (18) mostraron que 4 de 11 pacientes con deficiencia de hierro presentaban megaloblastosis y todos ellos tenían niveles bajos de ácido fólico.

Spector y Metz (19), informaron que en 13 niños con niveles normales de ácido fólico, 5 tenían células gigantes mieloides. Estos niños eran deficientes en hierro y en ellos la hemosiderina estaba ausente de la medula ósea. El efecto de la terapia de hierro en estos 5 niños no se estudió desafortunadamente. Chanarin (20) y sus colaboradores han demostrado que adultos con anemia por deficiencia de hierro tienen una excreción aumentada de Figlu después de una sobrecarga de histidina. Más recientemente Chanarin (21) sugirió que la deficiencia de hierro puede en primera instancia producir deficiencia de folato. Estas conclusiones fueron el resultado de estudios en los cuales ellos redujeron la frecuencia de la anemia megaloblástica en la preñez por la adición de hierro a la dieta (22).

Recientemente Layrissé (23) y sus colaboradores informaron que el tiempo de supervivencia de los glóbulos rojos se disminuye en pa-

CUADRO Nº 5

EFFECTOS DEL ALCOHOL EN EL METABOLISMO DEL FOLATO

Grupo	Dieta	Hematocrito (%)	VMC (u ³)	Suero			Orina Figlu (ug-24h)
				L. Casei (ng-ml)	S. Fecalis (ng-ml)	B12 (pg-ml)	
1	+ FA, — EtOH	57±0.6	95±1.8	94±3	10±0.4	56	8± 1
2	+ FA, + EtOH	62±0.8	103±2.8	70±6	8±0.9	82	42±29
3	— FA, — EtOH	57±0.7	95±1.9	29±5	7±0.2	64	11± 3
4	— FA, + EtOH	61±0.7	101±0.7	29±3	5±0.3	38	53±16

FA = Acido fólico (1 mg/kilo dieta)
 VMC = Volumen medio corpuscular
 Et OH = Etanol.

cientes con deficiencia de hierro. El tiempo de supervivencia de los glóbulos rojos fue aparentemente debido a un defecto intrínseco en las células rojas y no a la infestación por uncinaria. Si en realidad la deficiencia de hierro aumenta la hemólisis de los glóbulos rojos, uno puede especular que pudiera observarse signos de ácido fólico, tales como la displasia megaloblástica. Sin embargo, no todos los investigadores están de acuerdo en asegurar que la deficiencia de hierro resulta en una excesiva hemólisis (Temper y Sharp (24). Desafortunadamente Layrisse en su estudio no evaluó los aspectos del metabolismo del ácido fólico y nosotros desafortunadamente no medimos la sobrevivencia de los glóbulos rojos en nuestros pacientes. En realidad se necesita determinar si la deficiencia de hierro produce una deficiencia secundaria de ácido fólico con megaloblastosis y subsecuente hemólisis, o si la deficiencia de hierro produce hemólisis y subsecuente deficiencia de ácido fólico con megaloblastosis. Nuestros resultados favorecen la primera posibilidad siempre y cuando varios de nuestros pacientes persistieron en su megaloblastosis aun cuando recibieron grandes cantidades de folato y vitamina B12 en la dieta.

Nosotros creemos que estos estudios demuestran que la deficiencia de hierro probablemente juega un papel importante en la utilización del ácido fólico y que menos de 8 mcgs. de ácido fólico diariamente pueden prevenir el desarrollo de todos los signos de deficiencia de ácido fólico por lo menos por 4 meses.

Possible Papel del Alcohol

Ciertamente la mayoría de todos nuestros pacientes ingerían alcohol pero no de una manera considerada como alcoholismo. Recientes estudios hechos por Suvillan y Herbert (14) indican que la ingestión de alcohol aún en individuos que reciben grandes cantidades de ácido fólico y en los cuales los niveles de ácido fólico en la sangre están dentro de los límites normales, desarrolla una displasia megaloblástica. Algunos investigadores han asociado el alcoholismo con la macrocitosis y la deficiencia de ácido fólico y otros investigadores sugieren la posibilidad de que el alcohol afecta el sistema de folatos del organismo. También se ha sugerido que el alcohol puede afectar la actividad de formimino-transferasa.

El cuadro N° 5 ilustra los resultados de un experimento en el cual un grupo de animales fueron alimentados con dietas bajas o altas en ácido fólico y a los cuales se les agregaba 20% de etanol o agua, como

sola fuente de líquidos. La dieta básica era de 20% de proteínas, 10% de grasa y todos los otros nutrientes esenciales conocidos. La dieta no proporcionaba vitamina B12 y los niveles de hierro fueron aproximadamente de 160 mcgs. por kilo en la dieta.

Los análisis de varios de estos datos de la tabla N° 5 permiten las siguientes conclusiones: la ingesta de etanol, pero no la deficiencia dietaria de ácido fólico aumenta los niveles de hematocrito, el volumen medio de las células rojas y la excreción de Figlu. La ingestión de alcohol causa una disminución de folato del suero medido por L. Casei y S. Fecalis. La deficiencia dietaria de folato resulta en una disminución en los niveles de suero medidos por L. Casei y por S. Fecalis, pero al revés de lo que pasa con el alcohol, no se asocia con ningún cambio en los niveles de hematocrito o en la masa celular.

Curiosamente y tal vez más importante fue el hecho de no existir diferencia en la actividad de formimino-transferasa del hígado entre los varios grupos estudiados. Los valores más altos y bajos de la actividad de esta enzima fueron de 12.8 y 14 milimicromoles de 5 formimino-tetrahydro-folato por mgs. de proteínas y durante 30 minutos.

La macrocitosis y tal vez los cambios megaloblásticos observados en pacientes que ingieran alcohol probablemente no se deba a una deficiencia dietaria de ácido fólico. Los hígados de los animales fueron normales y no se encontraron alteraciones morfológicas.

El aumento de excreción de Figlu en las ratas a las cuales se les administró etanol pero que mostraron disminución en la actividad de la formimino-transferasa en el hígado requiere un comentario. Una posible explicación puede estar relacionada con la presencia de alcohol en el cuerpo, está ausente en el método que se usa para la dosificación de la enzima. El alcohol puede desdoblarse el substrato T. H. F. y/o Figlu de la enzima y prevenir la disociación del complejo enzima substrato. El alcohol pudiera alterar el transporte anormal de T. H. F. o de otros cambios bioquímicos, los cuales a su turno pueden afectar la utilización del T. H. F.

Da la impresión que la deficiencia de folato se achaca a una deficiencia en la dieta, pero si analizamos los hallazgos presentados debemos convenir que la deficiencia de folato se debe considerar desde el punto de vista de balance de 3 factores:

1. *Ingesta.*- Influenciada por ingestas dietarias, síntesis bacterianas Mickelson (25) y biosíntesis Luckey (26).
2. *Demanda.*- Influenciada por utilización, parásitos, fetos, bacterias,

- crecimiento, proliferación celular y rata de síntesis de RNA y DNA.
3. *Actividad Enzimática.*- Relacionada con aquellas enzimas que estas utilizan de folatos (como la timidilato-sintetasa, un carbón unidad-transferasa) o la presencia de factores que influyen la utilización de folato, excreción y depósito.

Los resultados son indicativos de lo complejo del problema para tratar de relacionar las anemias con las deficiencias dietarias. La relación entre el eritrón y la nutrición presenta un buen ejemplo de la interrelación entre desnutrición y enfermedad.

RESUMEN

La anemia de la desnutrición proteico calórica ha sido estudiada en algunas partes del mundo. Hasta ahora no se sabe ciertamente cual es la causa de la anemia. Nuestro trabajo sugiere que ella se debe a la deficiencia en proteínas.

Los cambios megaloblásticos se deben a la deficiencia de hierro, probablemente porque el hierro se necesita para la enzima forminino glutámica tranferasa.

SYNOPSIS

The anemia of caloric protein malnutrition has been studied in many parts of the world. Until now there is not complete agreement about the exact cause of the anemia. Our work suggested that protein deficiency is the main cause of anemia.

The megaloblastic changes are due to iron deficiency, probably because iron is necessary for the enzyme forminino glutamic transferase.

REFERENCIAS

- 1 Ghitis, J. Piazuelo, E., Vitale, J. J.: Cali, Harvard Nutrition project. III The erythroid atrophy of severe protein deficiency in monkeys. *Am. J. Clin. Nut.* 12-452, 1963.
- 2 Shahidi, N. T., Diamond, L. H., Shwachman, H.: Anemia associated with protein deficiency, a study of two cases with cysticfibrosis. *J. Pediat.* 59-533, 1961.
- 3 Ghitis, J., Piazuelo E., Vitale, J. J.: Cali, Harvard project. II The erythroid atrophy of the kwasiorkor and marasmo. *Am. J. Nut.* 12-452, 1963.
- 4 Vitale, J. J., Restrepo, A., Vélez, H., Riker J., Hellerstein E.: Secondary folate deficiency induced in the rat by dietary iron deficiency. *J. Nut.* 88:315, 1966.
- 5 Reissman, K. R.: Protein metabolism and erythrouoiesis. I The anemia of the Protein deprivation. *Blood* 23-137, 1964.
- 6 Ito, K., Reissman, K. R.: Quantitative and qualitative aspects of the steady state erythropoiesis induced in protein starved rats by long term erythropoietin injection. *Blood* 25-443.

- 7 Reissman, K. R., Nomura, T., Sun, R. W., Broius, F.: Erythropoietic response to anemia or erythropoietin injection in uremic rats with or without functioning renal tissue. *Blood* 16-1411, 1960.
- 8 Gordon, A. S., Katz, R., Zanjani, E. E., Mirand, E. A.: Renal mechanisms underlying actions of androgen and hypoxia on erythropoiesis. *Proc. Soc. Exper. Biol. Med.* 123-475, 1966.
- 9 Fried, W., Marver, D., Lange, R. D., Gurneg, C. W.: Studies on the erythropoietic stimulation factor in the plasma of mice after receiving testosterone. *J. Lab. Clin. Med.* 68-947, 1966.
- 10 Herbert, V.: A Polatable diet for producing expermental folate deficiency in man. *Am. J. Clin. Nut.* 12-17, 1963.
- 11 Vélez, H., Ghitis, J., Pradilla, A., Vitale, J. J.: Cali, Harvard Nutrition Project. I. Megaloblastic anemia in kwashiorkor. *Am. J. Clin. Nut.* 12-54, 1963.
- 12 Davis, R. E., Kelly, A.: The microbiological assay of the serum folic acid activity. *Aust. J. Exp. Biol. Med. Sci.* 40-437-44, 1962.
- 13 Layrisse, M., Blumenfeld, N., Carbonnell, L., Desene, J., Roche, M.: Intestinal absorption tests and biopsy of the jejunum in subjects with heavy hookworm infection. *Am. J. Trop. Med. and Hyg.* 13-297 1964.
- 14 Sullivan, L. S., and Herber, V.: Suppression of hematopoiesis by ethanol. *J. Clin. Invest.* 43-2048, 1964.
- 15 Matoth, Y., Zamir, R., Borshani, S., Grosswicz, N.: Folic acid in blood of infants with diarrhea. *Pediatric* 33-694, 1964.
- 16 Klipstein, T. A., Lindebaum, J.: Folate deficiency in chronic liver disease. *Blood*, 25-443, 1965.
- 17 Gross, S., Keefer, V., Newman, A. J.: The platelets in iron deficiency anemia. I The response to oral and parenteral iron. *Pediatrics* 34:315-23, 1964.
- 18 Cooper, B. A., Lowenstein, L.: Relative folate deficiency of the erythrocytes in pernicious anemia and its conection with cyanocobalamin. *Blood* 24:502, Nov. 1964.
- 19 Spector and Metz: Giant myeloid cells in the bone marrow of protein malnourished infants. Relationship to folate and vitamin B12. *Brit. J. Hematology*, 12-737, 1966.
- 20 Chanarin, I., Bennet, M. C., Berry, V.: Urinary excretion of histidine derivatives in megaloblastic anemia and other conditions and a comparison with the folic acid clearance test. *J. Clin. Path.* 15-269, 1962.
- 21 Chanarin, I., Rothman, D., Berry, V.: Iron deficiency and its relation to folic and status in pregnancy results of a clinical trial. *Brit. Med. J.* 5433:480-5, 1965.
- 22 Chanarin, I.: Uroconic formino-glutamic acid excretion in megaloblastic anemia and other conditions: The effect of the specific therapy. *Brit. J. Haemat.* 9:141-57, 1963.
- 23 Layrisse, M., Linares, J., Roche, M.: Excess hemolysis in subjects with severe iron deficiency anemia associated and nonassociated with hookworm infection. *Blood*, 25-73, 1965.
- 24 Temperly, I. J., Sharp, A. A.: The life span of erithrocytes in iron deficiency anemia. *J. Clin. Path.* 14-346, 1962.
- 25 Mickelsen, O.: Nutrition germfree animal research. *Ann. Biochem.* 31:515-48, 1962.
- 26 Lucky, T. D.: Nutrition and biochemistry of germfree chicks. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 78-127, 1959.

EL CODIGO GENETICO Y LA SINTESIS DE PROTEINAS

Por *Hernán Villegas Galarza, I.A. (*)*

I. PROBLEMATICA DEL CODIGO

1. El código
2. Mutaciones inducidas por la proflavina en el bacteriófago T4

II. LA BIOSINTESIS DE PROTEINAS Y EL CODIGO

1. Acido ribonucleico mensajero
Inhibidores de la síntesis del ARN M
2. Acido ribonucleico de transferencia, ARN T
3. Síntesis de cadenas polipeptídicas
4. Transcripción del código. El código y los ARN T
5. Alteración del sistema de lectura del código
6. El código y el ARN M de síntesis

III. VERIFICACION DE LA NATURALEZA DE LOS CODONS POR MUTACIONES

1. Virus del mosaico del tabaco
2. Caso de la triptófano-sintetasa

IV. UNIVERSALIDAD DEL CODIGO

(*) Profesor Asociado en la Cátedra de Genética de la Universidad de Caldas, Manizales - Colombia.

Siendo el ADN (ácido desoxirribonucleico) la sustancia hereditaria, es de él de donde debe partir el "mensaje" que permita la síntesis de las proteínas: la transferencia de la información se hace del ADN hacia la proteína. Si desde hace algún tiempo era posible determinar la secuencia de las bases orgánicas en una cadena de ADN, se podía esperar establecer una correspondencia entre esta secuencia y la de los ácidos aminados de la cadena polipeptídica correspondiente, o sea, establecer el *código* que permita descifrar el mensaje contenido en el ADN. Por desgracia, los bioquímicos no han llegado a determinar la secuencia de los nucleótidos de un ácido desoxirribonucleico, y el problema de la "codificación" sólo puede ser abordado por métodos indirectos.

La síntesis de proteínas no se hace en general por contacto inmediato de la molécula de ADN, sino a una cierta distancia dentro del núcleo o el citoplasma, en regiones donde está ausente el ADN. Hay, pues, por lo menos, un *intermediario* entre el ADN y el sistema de biosíntesis mismo. Esta biosíntesis se hace sobre los polisomas y veremos que el intermediario está compuesto de un ARN (ácido ribonucleico) especial, llamado el *ARN mensajero*, ARMN, que capacita a los ribosomas para efectuar la síntesis de las proteínas en presencia de *ARN de transferencia*, ARNT, ácido que sirve de soporte a los ácidos aminados activos. (7) El ARN mensajero debe contener, por lo menos, una parte del mensaje contenido en el ADN, y su estudio nos suministrará la naturaleza del código.

I. *Problemática del código*. La discusión de los aspectos teóricos más importantes del problema del código la podemos reseñar así:

1. *El código*.

Se admitirá, primeramente, que las estructuras secundarias y terciarias de las proteínas están gobernadas por su estructura primaria. El problema de la síntesis de proteínas se presenta, entonces, bajo la siguiente forma: es necesario determinar cómo se establece la correspondencia entre la secuencia de los ácidos aminados de la cadena polipeptídica y las secuencias de los nucleótidos del ADN. Podemos imaginar una clase de código Morse, donde cada uno de los 20 aminoácidos presentes en una cadena polipeptídica corresponde a una asociación dada de nucleótidos tomados entre los *cuatro* tipos de *desoxirribonucleótidos*

presentes en el ADN y derivados de la adenina, de la timina, de la guanina y de la citosina. Se denominará *código* a la asociación de nucleótidos correspondiente a un ácido aminado. El hecho de que haya colinealidad entre la estructura del ADN y la de la proteína nos lleva a considerar que la secuencia de los codon (1) determina la secuencia de los ácidos aminados. Podemos admitir, como primera aproximación, que no se necesita ninguna información complementaria para disponer los ácidos aminados que han sido escogidos. Cuáles serán la talla y la naturaleza del codon? Tenemos la posibilidad de usar los cuatro pares de nucleótidos A-T, T-A, G-C y C-G, que llamaremos, para simplificar, A, B, C y D, pero, a priori, no es indispensable emplear todos cuatro; podemos idear un sistema comparable al Morse que permitirá codificar los 20 aminoácidos utilizando dos letras, A y B, verbo y gracia; las letras C y D servirán para separar los codon (Cuadro 1).

CUADRO 1

	E	N	Z	Y	M	E
Código Morse	.	—	— — — .	— . — —	— — —	.
Código 2 letras	A	BA	BBAA	BABB	BB	A
Con separaciones	DDA	CC	BACCBAA	CC BABB	CC	BB CC A DD
CC= separación						
DD= Comienzo y fin de palabra						

Este tipo de código ha sido poco estudiado; parece, en efecto, que ciertas letras (pares de bases) juegan un papel particular, y es más natural pensar que todas las letras son utilizadas de manera equivalente.

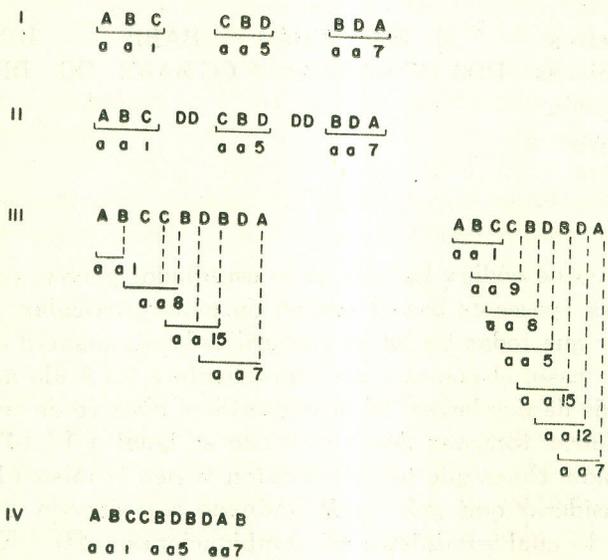
En este caso, el mensaje correspondiente a un ácido aminado debe contener más de dos letras. Efectivamente, el número de combinaciones de cuatro letras tomadas dos a dos, que es igual a 16 (4^2), es menor que 20. Si admitimos que todos los codon tienen la misma longitud, podremos considerar que cada ácido aminado corresponde, a lo menos, a tres letras, lo cual suministra 64 combinaciones, (4^3). Un ácido aminado corresponde a un "triplet". Esta concepción está bien de acuerdo con los resultados obtenidos en los casos raros en que el número de

(1) Una "palabra" en el código genético.

pares nucleótidos correspondientes a un cistrón (1) ha sido estimado y comparado con el número de ácidos aminados de la proteína codificada por ese cistrón; se tiene, por ejemplo, la obtención de una relación vecina de tres pares de nucleótidos por ácido aminado en el caso de un cistrón del bacteriófago T4. No obstante, es preciso observar que el código de tipo Morse descrito arriba puede igualmente suministrar una medida de tres pares de nucleótidos por ácido aminado.

Si admitimos que el código es un triplet, varias disposiciones de tres letras en relación con sus vecinas pueden ser imaginadas. Ellas pueden estar adyacentes (I), o separadas por secuencias de letras no correspondientes a un ácido y que constituyen puntos o comas (II); las palabras pueden tener una o dos letras en común a continuación de un cabalgamiento (III) y IIIa). Puede haber imbricación de una palabra en otra (IV). - (Ver figura 1).

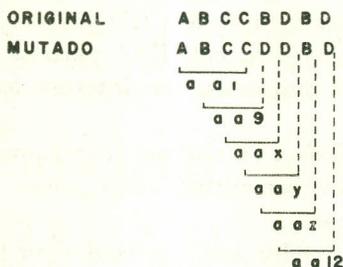
FIGURA N° 1



(1) Unidad de función génica. Dos genes hacen parte del mismo cistrón si los diploides "cis" y "trans" tienen genotipos distintos.

Los tipos de código (III) pueden ser fácilmente eliminados, ya que en este caso una mutación correspondiente a un cambio de una letra conducirá a la modificación de dos (III) o de tres (IIIa) ácidos aminados, cuando se observa que a una mutación corresponde en general, al cambio de un solo ácido; además, las disposiciones (II) y (III) no corresponden a tres pares de nucleótidos por ácido aminado (ver figura 2):

FIGURA N° 2



F. Crik, desde 1957, (4) emitió la hipótesis de que el codon era el *triplet*, que los triplets eran adyacentes, sin coma; pero que las 64 asociaciones posibles no correspondían todas a un ácido aminado. Ciertos triplets están provistos de sentido y otros desprovistos de sentido (*non-sens*). Sin embargo, la ausencia de comas podría llevar a cometer errores de lecturas conducentes a triplets con sentido y resultantes de una lectura cabalgante de dos triplets adyacentes, provistos de sentido. Entre los 64 códigos posibles, 20 pueden ser seleccionados; ellos no pueden conducir a errores de lectura, pues no vuelven a dar triplets con sentido al utilizar dos de sus letras y una letra de su vecino (1):

A B A	B D B	A C A	B D C	C D A
A B B	A D B	A C B	B D D	C D B
A D A	A D D	A C C	B C A	C D C
B D A	A D C	B C B	B C C	C D D

Esta solución al problema de la codificación resulta seductora. El código obtenido no tenía coma, ni cabalgamiento ni degeneración, vale decir, que existía una correspondencia *bi-unívoca* entre el codon y el

ácido aminado. No obstante, el código genético no es probablemente de este tipo; veremos adelante que él puede estar desprovisto de coma, pero que es, verosíblemente, bastante degenerado (10).

2. Mutaciones inducidas por la proflavina en el bacteriófago T4

El estudio de un tipo de mutaciones inducidas en el cistrón B del gene rII del bacteriófago T4, permite precisar ciertos puntos concernientes al código (11).

La proflavina es un mutagénico poderoso para el bacteriófago cuando ella está presente en el bacterio en el momento de la síntesis del ADN de éste. Se han seleccionado mutantes rII: no son capaces de desarrollarse en la cepa de *Escherichia coli* K12, pero se desarrollan todavía en la cepa B. Entre esos mutantes, nos interesa los perturbados en el cistrón rII B.

Por acción de la proflavina se obtiene reversiones de tipos mutados, mientras que otras sustancias mutagénicas, como el ácido nitroso, no provocan tales reversiones.

Los sitios mutados pueden ser localizados en la región del cistrón B vecina de A y han sido clasificados en dos grupos llamados (x) y (-), con las reglas siguientes: las cepas que llevan una anomalía (x) o una anomalía (-) son de tipo mutante; igualmente, las cepas que llevan dos, cuatro o cinco anomalías (x) o (-) son de tipo mutante. Por el contrario, la presencia simultánea en un genomio de una anomalía (x) y de una anomalía (-) conduce a un fenotipo salvaje; del mismo modo, la acumulación de 3 ó 6 mutaciones (x) o (-) en el mismo genomio lleva a un fenotipo salvaje:

				(x) o					(-)	mutante
			(x)	(x) o					(-) (-)	mutante
	(x)	(x)	(x)	(x) o		(-)	(-)	(-)	(-)	mutante
(x)	(x)	(x)	(x)	(x) o	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	mutante
				(x) (-)						salvaje
		(x)	(x)	(x) o		(-)	(-)	(-)		salvaje
(x)	(x)	(x)	(x)	(x) o	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	salvaje

La interpretación de este resultado propuesta por Crick es la siguiente: la proflavina provoca supresiones a adjunciones de un par de nucleótidos en las moléculas de ADN. Esto se puede explicar químicamente, así: las moléculas de proflavina se insinúan entre los pedlaños

de las bases del ADN y las moléculas sintetizadas son anormales, pues tienen un mal modelo; ellas pueden tener un par de nucleótidos de más o de menos, lo que corresponde a una duplicación o a una deficiencia de un par de nucleótidos.

La lectura del ADN se hace siempre en el mismo sentido, de izquierda a derecha a partir de A.

Siendo el código sin coma, la presencia de una deficiencia o de una duplicación perturba la lectura, pero otra anomalía puede hacer que la lectura sea normal otra vez. Se halla que la presencia de algunos ácidos aminados anormales en esta región del cistrón B no perturba la actividad de la proteína correspondiente.

La presencia de dos ácidos aminados modificados *aa x*, *aa y*, en esta porción de la cadena, no produce un fenotipo mutante. La acumulación de tres mutaciones (x) o (-) vuelve a dar una lectura normal por un proceso análogo.

Por ejemplo, si el tipo original corresponde a la secuencia:

A B C	C B D	B D A	C B D	A B C ...
aa 1	aa 5	aa 7	aa 5	aa 1 ...

tres mutaciones (-) darán:

A B C	— C ↓ D B	— ↓ A C B	— ↓ A B C ...
aa 1	(aa y)	(aa w)	a 1 ...

El esquema anterior explica por qué las mutaciones inducidas por el ácido nitroso no suprimen ni las mutaciones (x) ni las mutaciones (-). En verdad, aquel ácido provoca cambios de base, por lo tanto, cambios de una letra en otra, A cambiada en C, por ejemplo, lo cual no res-tablece la lectura. Esta experiencia está en favor de la idea de un código sin coma, cuya secuencia sería un *triplet* y cuya lectura estaría *orientada*. Es de lamentar que la proteína cuya síntesis está gobernada por el cistrón B del gene rII no haya sido aún aislada y analizada, pues el estudio de la secuencia de los ácidos aminados permitiría verificar si la hipótesis emitida corresponde a la realidad. Esta hipótesis se aplica también a un código degenerado, donde varias secuencias corresponden a un mismo aminoácido, igualmente que a un código no degenerado bi-unívoco. Pero el estudio de las anomalías presentes en las proteínas de cepas mutadas debería permitir saber si la cadena polipeptídica es

interrumpida al nivel correspondiente a la deficiencia (o a la duplicación), o si ella se continúa bajo una forma permitida por la degeneración del código.

II. *La biosíntesis de proteínas y el código.* Sobre este particular se tienen los siguientes hechos primordiales:

1. *Acido ribonucleico mensajero.*

La biosíntesis de las proteínas se hace al contacto de ribosomas agrupados en polisomas. En principio, podemos concebir dos posibilidades: o bien existe un tipo de ribosoma específico de cada proteína, orientando la información contenida en el ADN la fabricación de diversos ribosomas de especificidades estables, o bien cada ribosoma no es específico de una proteína, pero adquiere la especificidad cuando recibe un mensaje que contenga la información genética proveniente del ADN. Muchos hechos hacen pensar que la segunda posibilidad es la correcta; no obstante, para que este sistema funcione, faltaría demostrar que la información puede ser transferida del ADN sobre los ribosomas. La función del ARN, como mensajero, entrevista desde tiempos atrás por algunos autores (como J. Brachet), ha podido ser precisada cuando se ha puesto en evidencia la existencia, en los bacterios, de un ARN especial, con propiedades que se esperaban típicas de un *ácido ribonucleico mensajero* que confiriera a los ribosomas el papel de *matriz* en la biosíntesis de las proteínas. (6) (10).

Los trabajos de E. Volkin y L. Astrachan (1958) demuestran que prontamente, después de la infección de un bacterio por un bacteriófago, aparecía un ARN nuevo, que llamaremos desde ahora ARN mensajero (ARN M). Este ARN M puede ser diferenciado de otras fracciones de ARN preexistentes en la célula, como lo demuestra la siguiente experiencia:

Se infectan bacterios *E. coli* por bacteriófagos, en el tiempo 0; después, al tiempo de 2 minutos, aquéllos son colocados en un medio con fosfato radioactivo, ^{32}P . Al tiempo de 5 minutos, se lavan los bacterios, y se realiza un extracto bacteriano. Este extracto se somete a la acción de la DNasa; luego se centrifuga en un gradiente de densidad logrado gracias a una solución de sacarosa; todas las operaciones se hacen en presencia de iones Mg en débil concentración (10^{-4}M). Después de la centrifugación se obtiene en el tubo de centrífuga estratos con partículas que contienen el ARN, de diferentes velocidades de sedimentación. Se rompe el fondo del tubo y se recoge el contenido, gota a gota.

Las gotas son enumeradas en el orden en que han sido colectadas; las más densas se recuperan primero. Se mide para cada una, de una parte, la densidad óptica para una longitud de onda de 2600 Å, lo que da la concentración en ácidos nucleicos, y, de otra parte, la radioactividad (figura 3). Se comprueba que la densidad óptica presenta principalmente dos picos correspondientes a velocidades de sedimentación de 50 S y 30 S, y que corresponden a partículas ribosomales. La radioactividad correspondiente a estas fracciones es débil; contrariamente, se nota una gran radioactividad correspondiente a un ARN que tendrá una velocidad media de sedimentación vecina a 20 S.

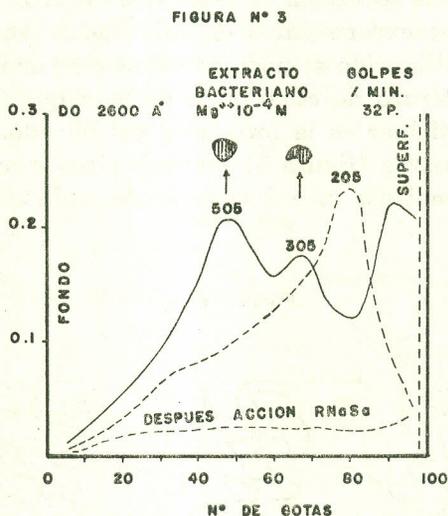


FIGURA 3 - Evidencia del ARN M por medio de centrifugación en un gradiente de densidad después de marcación radioactiva corta de los ácidos nucleicos. Los ribosomas se disocian en fragmentos, teniendo tamaños diferentes correspondientes a coeficientes de sedimentación 30 S y 50 S, y la mayor parte de la radioactividad corresponde a un coeficiente de sedimentación de 20 S. Esta radioactividad pertenece a moléculas de ARN pues la RNasa destruye las moléculas radioactivas; esa radioactividad corresponde a molécula de ARN M. En abscisa, el N° de gotas extraídas en orden de evacuación por un orificio hecho en el fondo de los tubos de centrifugación. En ordenadas, a izq., la densidad óptica que permite dosificar los ARN presentes en cantidades suficientes (ribosomas); a derecha, radioactividad que permite dosificar el ARN M.

Esta radioactividad corresponde a una débil cantidad de ARN sintetizado en presencia del fósforo radioactivo. Se puede eliminar el pico

de radioactividad agregando RNasa antes de la centrifugación. Se trata de otra fracción muy débil del ARN total del extracto. Con todo y ésto, si se somete el contenido de gotas (70-90) a hidrólisis cuidadosa, seguida de cromatografía, se puede separar los diversos nucleótidos y tener una idea de la composición del ARN sintetizado al considerar que los nucleótidos contienen fósforo radioactivo. También es posible comprobar que el ARN en cuestión tiene una composición en bases idéntica a la del ADN, remplazando, evidentemente, el uracilo a la timina.

Este ARN de síntesis rápida y de composición vecina a la del ADN podría ser el intermediario que transmita la información del ADN a los ribosomas; de ahí su nombre de *mensajero*.

La comunidad de secuencia de bases entre el ADN y el ARN M puede demostrarse por experimentos de hibridación entre el ADN y el ARN M (fig. 4). El híbrido se pone en evidencia por una separación en un gradiente de cloruro de cesio, y se observa que del 40 al 60% de ARN M puede participar en la formación del híbrido. Una observación más sagaz de las curvas (figura 3) muestra picos secundarios de radioactividad correspondiente a velocidades de sedimentación de 70 S y 100 S.

FIGURA N° 4

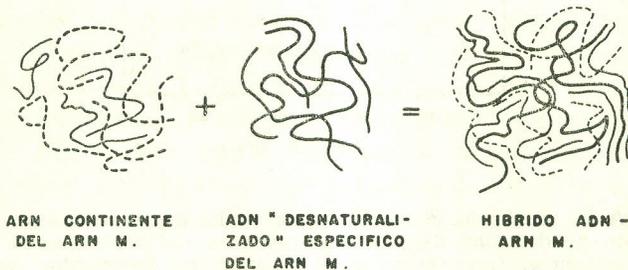


FIGURA 4 - Evidencia del ARN M para la aparición de moléculas híbridas ADN-ARN M. El ARN M puesto en presencia de ADN desnaturalizado con una sola hebra da moléculas híbridas de dos hebras, que pueden ser separadas en moléculas ARN y ADN por centrifugación en un gradiente de densidad. La parte ARN M puede, entonces, ser recuperada por calentamiento del híbrido, enfriamiento rápido y después centrifugación.

Se trata, quizás, de la asociación de ARN M con ribosoma. Haciendo un experimento parecido al que se acaba de describir, pero efec-

tuando una marcación larga con fósforo ^{32}P , se puede evaluar la presencia de los ARN totales, y una marcación corta de la uridina con carbono ^{14}C demuestra que, en presencia de iones Mg en concentración de 10^{-2}M , una gran parte del ARN está ligada a los ribosomas 100 S y a los polisomas. Igualmente, se comprueba que la gran parte del ARN marcado con el ^{14}C susceptible de hibridarse con el ADN, está constituida por el ARN ligado a los ribosomas.

Se puede efectuar una experiencia comparable a la de Volkin y Astrachan utilizando bacterias no infectadas, en fase de crecimiento exponencial, puestas en presencia de uracilo radioactivo durante algunos minutos. Se nota que en el ARN extraído de esos bacterias se reencuentra la radioactividad en una fracción de ARN con velocidad media de sedimentación igual a 12 S (fig. 5). Esto corresponde a un ARN de peso molecular comprendido entre 200000 y 600000 (9).

En cuanto a las propiedades del ARN M se tienen los siguientes hechos:

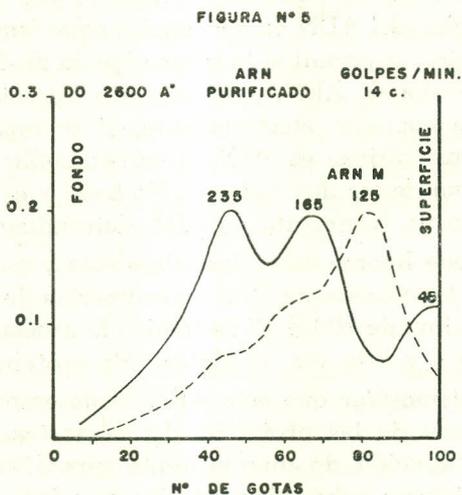


FIGURA 5 - Evidencia del ARN M. Como secuela de un experimento de marcación corta por la uridina ^{14}C , los diversos ARN contenidos en un extracto celular son separados por la técnica del gradiente de densidad. Se comprueba que el ARN con marcación rápida 12S es distinto del ARN de los ribosomas (23S y 16S) y del ARN t (4S). Abscisa: número de gotas en el orden de evacuación. Ordenada izq.: densidad óptica que permite dosificar los ARN presentes en cantidad suficiente. Ordenada der.: radioactividad que permite dosificar el ARN M con marcación rápida.

Se trata de un ARN de rápida renovación, diferente del ARN de los ribosomas e hibridable con el ADN bacteriano. La *renovación rápida* se demuestra por la siguiente experiencia: si dos minutos después de haber agregado el fosfato radioactivo se añade al medio de cultivo un exceso de fosfato no radioactivo, se comprueba que la radioactividad correspondiente al ARN M se pierde rápidamente, lo que indica una destrucción del ARN M radioactivo, el cual es reemplazado por el ARN M no radioactivo, recién formado. El ARN M del *E. coli* es heterogéneo en cuanto a su velocidad de sedimentación; existe una parte asociada a una cierta clase de ribosoma con una velocidad de sedimentación superior a 70 S, pero el ARN M libre parece tener una velocidad de sedimentación entre 7 S y 15 S (fig. 5). Esta heterogeneidad se debe, quizás, a la naturaleza misma del ARN M; en efecto, la copia del ADN puede hacerse cistrón por cistrón, o grupo de cistrón por grupo de cistrón. De otro lado, no hay ninguna razón para que los tamaños de los elementos copiados sean los mismos.

Además, se ha tenido éxito en aislar y en purificar sistemas enzimáticos responsables de la síntesis del ARN M por transcripción directa de las secuencias del ADN en secuencias complementarias. Parece que in vitro esos sistemas permiten la transcripción de dos cadenas constitutivas de la molécula de ADN, pero que in vivo solo una de las cadenas del ADN sea copiada; efectivamente, si se separa un ADN en sus dos cadenas constitutivas el ARN M correspondiente no puede hibridarse sino con una de las dos cadenas. No hay, pues, sino un mensaje correspondiente a un fragmento de ADN determinado.

El ARN M puede ligarse sobre los ribosomas y parece responsable de la asociación de los ribosomas 70 S en polisomas de velocidad de sedimentación por encima de 100 S. Si se impide la asociación del ARN M, se inhibe igualmente, y a la vez, la síntesis de proteínas.

Quedaría por demostrar que este ARN M desempeña un papel específico en la síntesis de las proteínas. La demostración más directa consistiría en la obtención de una proteína específica por adjunción del ARN M a un sistema subcelular inactivo por falta de información. Efectivamente, se ha logrado "síntesis de proteínas" de bacteriófagos por adjunción del ARN M proveniente del ADN de bacteriófagos, a sistemas acelulares de *Escherichia coli* poseedores de metabolitos y ribosomas. Sin embargo, esta "síntesis" de proteína es evaluada por la incorporación de ácidos aminados radioactivos a cadenas pépticas neoformadas, criterio que ha sido muy discutido. En el caso de ARN M provenientes de bacterios, no se dispone de una suficiente cantidad de

ARN M específico de un cistrón, o de un grupo de cistrones dados, para poder realizar una experiencia concluyente. No obstante, los resultados actualmente observados son muy estimulantes y es fácil demostrar que la fracción de ARN M permite la incorporación de ácidos aminados radioactivos en las cadenas polipeptídicas sin especificidad.

Por experimentos de marcaciones radioactivas cortas, se ha podido evidenciar en los organismos eucarióticos la existencia de ARN con determinadas propiedades pertenecientes al ARN M de los bacterios. Parece que este ARN es más bien una copia del ADN, pero sin la propiedad de renovación rápida del ARN M bacteriano. Se trata de un producto mucho más estable y cuya duración de vida podría ser de varias semanas, como lo ha demostrado J. Brachet en el caso del alga verde *Acetabularia*. Esta propiedad puede estar ligada a la existencia de células diferenciadas para la producción de una especie proteínica particular, pero hay casos de este tipo de células (como los eritoblastos aviares) que no producen apenas sino una proteína, pero cuyo ARN "mensajero" es poco estable. (8)

Inhibidores de la síntesis del ARN M. Ciertos antibióticos inhiben la síntesis del ARN; la *actinomicina* es uno de los más estudiados. Esta sustancia ha sido extraída de los actinomicetos desde 1940. Se ha demostrado que existían varias actinomicetinas de fórmulas químicas vecinas; se trata de dos cadenas peptídicas idénticas, de 5 aminoácidos, unidos por un grupo cromóforo constituido por un núcleo heterociclo dibenzisoxásido sustituido. La actinomicina inhibe la síntesis del ARN por los sistemas que fabrican este producto al utilizar como modelo el ADN. La acción del antibiótico ha sido comprobada *in vitro* e *in vivo*. La actinomicina impide poco la síntesis del ADN en los sistemas ADN polimerasa utilizando el ADN como modelo.

El mecanismo de acción de la actinomicina es aún mal conocido. Sin embargo, se ha observado que ella forma un complejo relativamente estable por asociación con el ADN, mientras que es inactivo sobre el ARN. El ADN desnaturalizado por el calor y el ADN de un espleigo muestra una afinidad más débil por la actinomicina que el ADN nativo. Es probable que este antibiótico no inhiba la acción propiamente enzimática del sistema ARN polimerasa, y que no compita con los ribonucleótidos en el momento de la constitución de la cadena polinucleotídica. Parece creíble que la actinomicina entre en competencia con la misma enzima polimerizante, siendo tomada por el antibiótico una porción del sitio normalmente ocupado por la enzima. Además, se ha demostrado que los sitios en cuestión sobre las moléculas de ADN correspondían

a los *desoxiguanósidos*, sobre los cuales vendría a unirse el grupo cromóforo del antibiótico.

Cualquiera que sea el mecanismo de su acción, la actinocimina ha jugado un papel importante en el estudio de los productos que modifican la producción del ARN M. En efecto, para saber si un producto dado actúa al aumentar la síntesis del ARN M, basta verificar que ningún efecto se presenta en presencia de actinomicina, es decir, en condiciones en que el ARN M ya no es más sintetizado. Es utilizando métodos inspirados en este principio como se ha podido aclarar el papel de ciertas hormonas que actúan sobre la síntesis del ARN M, provocando el aumento de ella.

2. *Acidos ribonucleicos de transferencia, ARN T.*

El ARN M fijado sobre los ribosomas no provoca síntesis proteínica sino en presencia de un segundo tipo de ARN, el ARN *de transferencia* (ARN T) o ARN *soluble*; la existencia de este ARN fue prevista por F. Crick antes de que M.B. Hoagland lo hubiera aislado en 1957. Este tipo de ácido nucleico es la sustancia que conduce los ácidos aminados al lugar de formación de las cadenas polipeptídicas. Este ARN T está constituido por una cadena de, más o menos, 70 nucleótidos, lo que corresponde a un peso molecular de 25000, aproximadamente; la cadena está terminada por la secuencia citidina-citidina-adenosina, sobre la cual viene a fijarse el ácido aminado. Recientemente se ha podido determinar la secuencia de los 77 nucleótidos de ARN T de levadura. En presencia de una enzima específica y de ATP, un ARN T puede asociarse al ácido aminado que le corresponde para formar un *amino acil* ARN T o *ácido aminado activado* (fig. 6). El ácido aminado se fija sobre el fosfato que esterifica la función hidroxilo del carbono 5' de la adenosina terminal (fig. 7). Es probable que la enzima de activación sea altamente específica para una pareja ARN T *ácido aminado* y, por ejemplo, la enzima de activación de la isoleucina tiene 100 veces más afinidad por la isoleucina que la valina. La ligazón que une el ácido aminado a la adenosina es un vínculo rico, y su energía servirá para la formación del enlace peptídico (2).

El ARN T sirve de *adaptador* entre el *ácido aminado* y el ARN M que lleva la información genética. El ARN T es una molécula portadora de una parte codificada. Existen varios ARN T para un ácido aminado determinado; verbo y gracia, se han podido aislar varios ARN T extraídos de células de *E. coli* y correspondientes a la leucina.

FIGURA N° 6

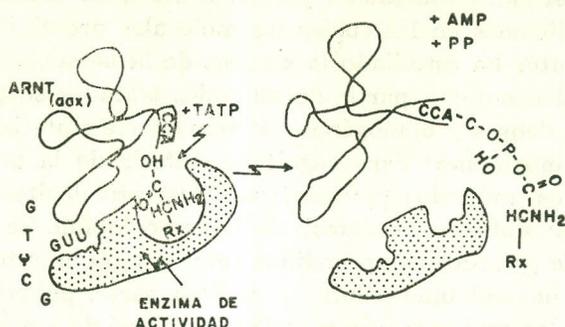


FIGURA 6 - Agregación de un ácido aminado aa_x a una molécula de ARN T. Se ha supuesto que la molécula de enzima de activación sabía reconocer de una parte la molécula del ácido aminado, y de otra la secuencia GUU del ARN T. Esta secuencia podría ser la secuencia de reconocimiento del ARN M sobre el ribosoma.

FIGURA N° 7

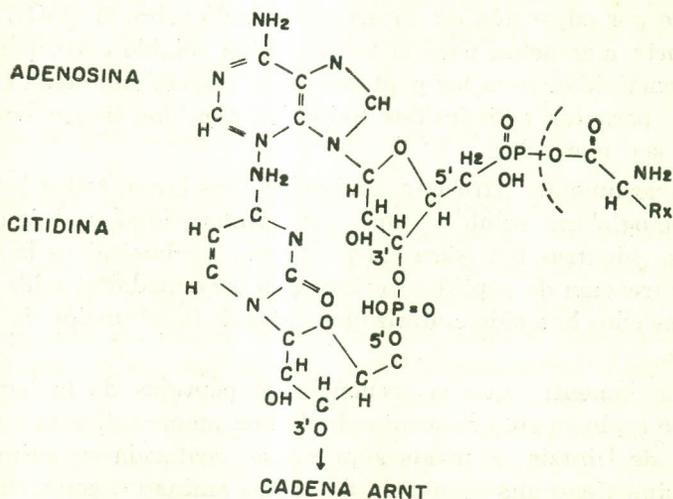


FIGURA 7 - Modo de enlace del aminoácido aa_x sobre la adenosina terminal de una molécula de ARN T.

3. Síntesis de cadenas polipeptídicas.

Una experiencia imaginada por H. Dintzis, en 1961, permite precisar las condiciones en las cuales las moléculas proteínicas son elaboradas. Este autor ha estudiado la síntesis de la *hemoglobina* en los *reticulocitos* del conejo: a partir de animales tratados se puede obtener sus pensiones densas y homogéneas de células que sintetizan casi exclusivamente hemoglobina. Para seguir la síntesis de la proteína se suministra ácidos aminados radioactivos a los reticulocitos colocados en condiciones favorables a la síntesis de la hemoglobina. Se hacen extractos después de períodos comprendidos entre 4 y 60 minutos. Se aísla de una parte la hemoglobina soluble y de otra parte, polipéptidos correspondientes a las moléculas de proteína en curso de síntesis, y que están unidos a los ribosomas. Se procede, entonces, a la hidrólisis de la hemoglobina y de los polipéptidos, después a la separación de péptidos por cromatografía. Es posible clasificar los péptidos correspondientes a la cadena de la hemoglobina según su radioactividad, y conservar la misma clasificación para los péptidos provenientes de las cadenas polipeptídicas ribosomales.

La interpretación que da Dintzis (3) es la siguiente: la cadena polipeptídica crece alargándose por su base. El NH₂ terminal está situado en la extremidad de la cadena sintetizada de primera, y el alargamiento se hace por adición de un ácido aminado sobre el COOH terminal. A una corta marcación para la hemoglobina soluble corresponde, pues, una radioactividad para los péptidos de la extremidad ácida COOH. En revancha, para los polipéptidos todos los péptidos tienen oportunidad igual de ser marcados.

Contrariamente, para una marcación más larga, todos los péptidos de la hemoglobina soluble tienen una probabilidad casi igual de ser marcados, mientras que para los polipéptidos ribosómicos la probabilidad de marcación de péptidos vecinos a la extremidad ácida COOH es débil, pues ellos han sido sintetizados antes de la adición de productos marcados.

Es de lamentar que la secuencia de péptidos de la hemoglobina del conejo no haya sido determinada de una manera directa o que la experiencia de Dintzis no pueda siquiera ser realizada en animales cuya hemoglobina tiene una secuencia de ácidos aminados conocida. Se puede, no obstante, concluir que la cadena polipeptídica no es sintetizada en una sola vez, sino que ella crece progresivamente sobre el ribosoma (fig. 8).

FIGURA N° 8

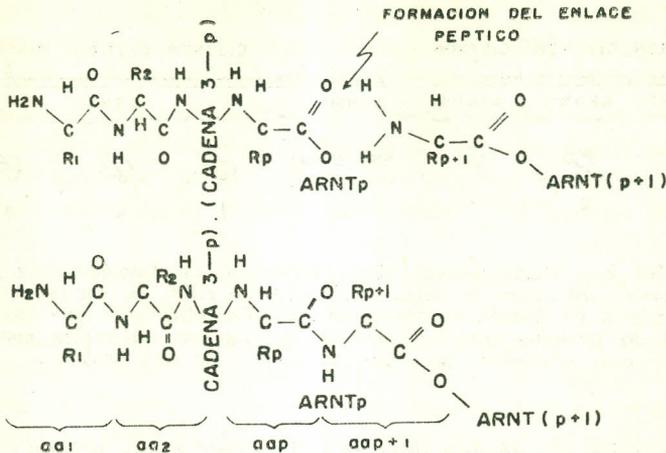


FIGURA 8 - Formación del enlace peptídico entre COOH de la cadena peptídica y el NH₂ de un aminoácido unido a un ARN T (amino acil ARNT). La cadena crece por su extremidad COOH.

La universalidad del mecanismo que acabamos de describir no está demostrada, pero es muy probable que la mayoría de las proteínas es sintetizada como la hemoglobina.

4. Transcripción del código. El código y los ARN T.

Cuáles son las consecuencias de aquel esquema, en lo que concierne el código genético? El ARN M es una copia de uno de los espliegos (o hebras) del ADN, pero el peso molecular de las unidades de ARN M indica que varias unidades distintas son necesarias para transmitir el conjunto de información del ADN. Podemos admitir que la información correspondiente a un cistrón debe estar completamente contenida en una unidad de ARN M. Por el contrario, no se sabe si varios cistrones contiguos pueden corresponder a una unidad sola de ARN M. (fig. 9). ¿La transcripción se hace cistrón por cistrón, siendo el número de los ARN M diferentes, igual al número de cistrones, o ella interesa a varios cistrones contiguos? Datos bioquímicos relativos a los tamaños de las cadenas nucleotídicas de ARN M muestran que ellos corresponden a varios cistrones. Además, la longitud de la cadena de ribosomas constitu-

FIGURA N° 9

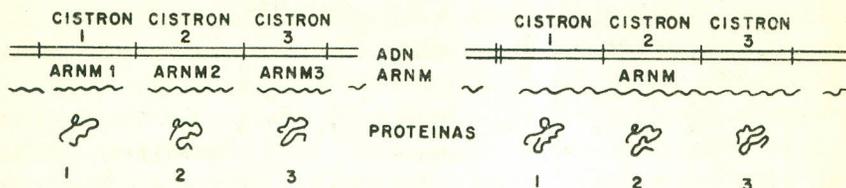


FIGURA 9 - Transcripción uni-cistrónica de una molécula de ADN. Izquierda: obtención de varias moléculas de ARN M, correspondiente cada una a un cistrón y a una proteína. Derecha: sólo hay una molécula de proteína que contiene la información de varios cistrones que gobiernan, cada uno, la síntesis de una proteína.

tiva de un polisoma dá una idea de la longitud de la unidad de ARN M, si es que este producto es responsable de la asociación de ribosomas; se comprueba que esta cadena corresponde a una secuencia de nucleótido más larga que la que debería corresponder a un cistrón. La longitud de la unidad de ARN M podría corresponder al *óperon* (1).

Otro problema concierne a las relaciones entre el ARN M y el ARN de transferencia. Cada molécula de ARN no lleva sino un ácido aminado activado. Se ha podido demostrar que éste no era el ácido a quien se le reconocía un puesto particular correspondiente a un codon sobre el ARN M, sino más bien el ARN de transferencia. En efecto, si se modifica in situ y por vía química el ácido aminado llevado por un ARN T, este ácido aminado modificado participa, sin embargo, en la síntesis polipeptídica, y es incorporado al lugar del ácido aminado normal, en la cadena. El ARN T es probable que sea específico para un ácido aminado, y él debe poseer dos sistemas de reconocimiento: el uno permite reconocer el aminoácido y el otro se fija sobre el ARN M. De todas maneras la molécula de ARN T no lleva sino 70 nucleótidos, lo cual da muchas esperanzas de poder analizar todos los ARN T y determinar por diferencia la naturaleza de los codon correspondientes a un ácido aminado dado (12).

De otro lado, se sabe ahora el modo de preparar nucleótidos del tipo X-p-X-p-X, donde p representa el fosfato que asegura el enlace

(1) F. Jacob y J. Monod, en 1961, emitieron la hipótesis de que la región del cromosoma que lleva los genes de estructura de dos enzimas, constituye una unidad funcional u operacional, que ellos han llamado *óperon*.

entre nucleótidos. Estos productos pueden servir de adaptadores entre el ARN T y el ribosoma. Ellos remplazan en alguna medida el ARN M. Cada trinucleótido es o inactivo o específico de un tipo de ARN T correspondiente a un ácido aminado determinado. Niremberg ha perfeccionado una técnica que deja establecer una correspondencia entre ácido aminado y trinucleótido: basta poner los ribosomas en presencia de un trinucleótido y de una mezcla de ARN T que lleve ácidos aminados de los cuales sólo uno es radioactivo, para saber si este ácido corresponde al trinucleótido ensayado y si está unido al ribosoma volviéndolo radioactivo.

Se puede, entonces, determinar el código correspondiente a aminoácido y precisar la posición relativa de los nucleótidos en el codon, ya que es posible analizar con precisión los nucleótidos. Por ejemplo, en lo concerniente a la fijación del ARN T correspondiente a la valina, se observa que GpUpU es eficaz, mientras que UpUpG no lo es. De otro lado, GpUpU no tiene ningún efecto sobre la fijación en los ribosomas de los ARN T correspondientes a otros ácidos aminados.

5. Alteración del sistema de lectura del código.

Hemos visto que ciertos mutantes estaban caracterizados por la presencia de ARN T anormales; de este modo, el papel de adaptador ARN T no podía estar ya asegurado. Inversamente, se ha aislado *super supresores*, genes que suprimen la expresión de varios genes auxótrofos contenidos en el genomio de la cepa que los lleva. Una interpretación del modo de acción de esos super-supresores consiste en suponer que ellos modifican el codon de reconocimiento de ARN T y que vuelven a dar por este hecho un sentido de una secuencia que se reencontra en todos los genes mutados responsables de caracteres de auxotrofia.

Además, ciertos antibióticos, como la *estreptomycin*, parecen modificar las condiciones de la lectura del ARN M. Se ha logrado seleccionar, a partir de cepas auxótrofas, cepas Str (resistentes al antibiótico) que se volvían prototrofas en presencia de estreptomycin, mientras que permanecían auxótrofas en su ausencia.

Una de las hipótesis que permite explicar este hecho, consiste en admitir que el antibiótico modifica la estructura del ribosoma, de tal manera que el ARN M que allí se encuentra ligado sufre una contracción que conduce a una lectura alterada de ciertos codon. En el mismo orden de ideas, se ha comprobado que las mutaciones que afectan el código de ARN T pueden tener una expresión atenuada en presencia de estreptomycin.

6. El código y el ARN M de síntesis.

El modo de acción del ARN de tipo mensajero permite encarar otro método de estudio del código. En presencia de ARN M, en extractos acelulares de *E. coli*, se logra la incorporación de ácidos aminados radioactivos activados, siendo interpretada esta incorporación como una síntesis in vitro de péptidos. Si se toma como ARN mensajero del ARN del virus del mosaico del tabaco, se obtiene la síntesis de polipéptidos que recuerdan los de la proteína del virus. Se puede igualmente utilizar ARN de síntesis obtenidos por acción de una enzima que polimeriza los nucleótidos. El más sencillo de estos ARN de síntesis es el polímero Poli U: (.U.p.U.p.U.p.U.p...). En presencia de Poli U un sistema acelular, supuesto capaz de sintetizar proteínas, incorpora 1000 veces más fenilalanina radioactiva que en su ausencia, mientras que los otros ácidos aminados no son incorporados. En presencia de Poli U se logra la formación de una cadena polipeptídica que contienen sólo un aminoácido: la *fenilalanina*.

El codon específico de la fenilalanina es, pues, probablemente un codon con tres uracilos: UUU. Sin embargo, se trata de un experimento realizado in vitro y es posible que, in vivo, el codon no sea exactamente el mismo (5).

Se sabe, por demás, que se puede sintetizar poliribonucleótidos que contengan proporciones variables de uracilo y de otras bases. Por ejemplo, a partir de una mezcla que contenga 15% de adenosina difosfato y 85% de uridina difosfato, se forma una cadena de ARN. Podemos pensar que si las bases están distribuidas al azar, la repartición de los triplets es la siguiente:

UUU	AUU	UAU	UUA	AAU	AUA	UAA	AAA
$(0,85)^3$	$3 \times 0,15 \times (0,85)^2$			$3 \times (0,15)^2 \times 0,85$			$(0,15)^3$
0,61	0,32			0,05			0,003

Además, si se mide separadamente la incorporación de diversos aminoácidos activos radioactivos en presencia de ese polinucleótido, se comprueba que las incorporaciones son las siguientes:

	Fenilal.	Tiros.	Isoleuc.	Leuc.	Cist.	Glico.	Alan.	Glu.
	100	16	15	5,3	5,8	5	2,2	1,8
% observado	0,66	0,105	0,10	0,3	0,04	0,03	0,01	0,01 0,01

Se puede entonces, pensar que el codon UUU corresponde muy bien a la fenilalanina; perteneciendo dos de los codon AUU, UAU y UUA a la tirosina y la isoleucina. Es cierto que en este caso el ARN M de síntesis puede ser leído en los dos sentidos, mientras que el ARN M natural debe ser leído en un solo sentido; los codon así determinados no están, pues, orientados (por ejemplo, AUU es equivalente a UUA) y ésto crea una imprecisión suplementaria. Además, ciertos polinucleótidos de síntesis no funcionan tan bien como el ARN mensajero, pues ellos tienen una estructura terciaria compleja. Este es el caso, por ejemplo de los Poli G; no se conocen bien los codon que encierran varios G.

Utilizando diversos métodos de determinación de codon ha podido establecerse una tabla correspondiente entre los ácidos aminados y sus codon (cuadro 2). Se comprueba que el código obtenido es degenerado, correspondiendo un ácido aminado a varios triplets (un triplet no conviene sino para un aminoácido). Según el cuadro 3, parece que, en general, dos bases juegan un papel más importante que la tercera, la cual no intervendría sino para fijar la especificidad del codon. En este caso, el codon sería un triplet donde dos bases serían las responsables de la especificidad; excepciones a esta regla concernirían, por ejemplo, a los codon del ácido aspártico y del ácido glutámico (GAU-GAC y GAA-GAG), así como a los codon de la isoleucina y de la metionina (AUU-AUC y AUG).

CUADRO 2

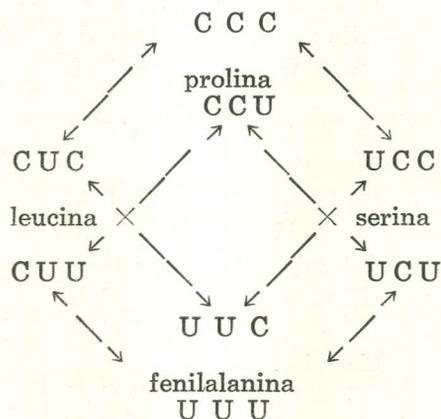
Acumulación		Actividad enzimática			A	B
		1	2	3		
tr ^x	O	x	x	x	x	x
Mutante						
I	indol	0	x	0	x	anormal
Mutante						
II . . .	InGP	x	0	0	anormal	x

III. Verificación de la naturaleza de los codon por mutaciones.

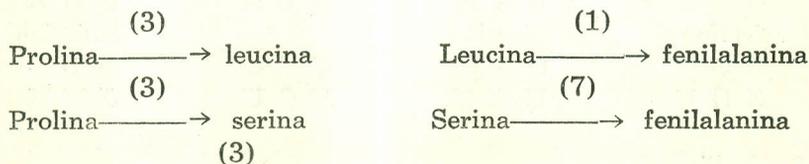
Numerosas mutaciones "puntiformes" debidas muy probablemente al remplazo de un nucleótido en el ADN se manifiestan por la sustitución de un ácido aminado por otro en una cadena proteínica. Se puede asociar los dos aminoácidos homólogos que ocupan el mismo punto

la síntesis de una proteína específica: la proteína de la cápsula del VMT. La secuencia de los aminoácidos de esta proteína es conocida, y se ha aislado a partir de numerosos tipos mutados como resultado de la acción del ácido nitroso. Se ha hecho el análisis de 20 proteínas mutadas; se conocen pocas mutaciones diferentes que afecten el mismo ácido aminado, pero se puede observar cuáles son las diversas posibilidades de modificación por un ácido aminado dado, y cuál es su posición (cuadro 4).

El ácido nitroso tiene como acción principal desaminar las bases, lo que lleva en particular a la formación de uracilo a partir de la citosina, y de *guanina* a partir de *adenina*, teniéndose como intermediario la *hipoxantina*. Si consideramos que el codon de la prolina es el triplet CCC, éste puede dar tres triplets como secuela de mutaciones. Los dos primeros, UCCC y CCU, corresponden respectivamente a la serina y a la leucina; el tercero, CUC, como consecuencia de la degeneración del codon, corresponde todavía a la prolina. Después de nuevas mutaciones estos triplets pueden dar, aún, formas modificadas, constituyendo los triplets mutados los codon para otros ácidos aminados:



Se ha observado para los ácidos aminados en cuestión las transformaciones siguientes:



y también serina —————→ leucina, lo que parece difícil de interpretar.

Los resultados observados son aún fragmentarios y la degeneración del código vuelve la interpretación de los resultados aún más imprecisa, pero de acuerdo con los experimentos realizados por técnicas de incorporación in vitro es, en general, satisfactoria y deja prever que el estudio de un mayor número de casos permitirá una determinación precisa del código. (6)

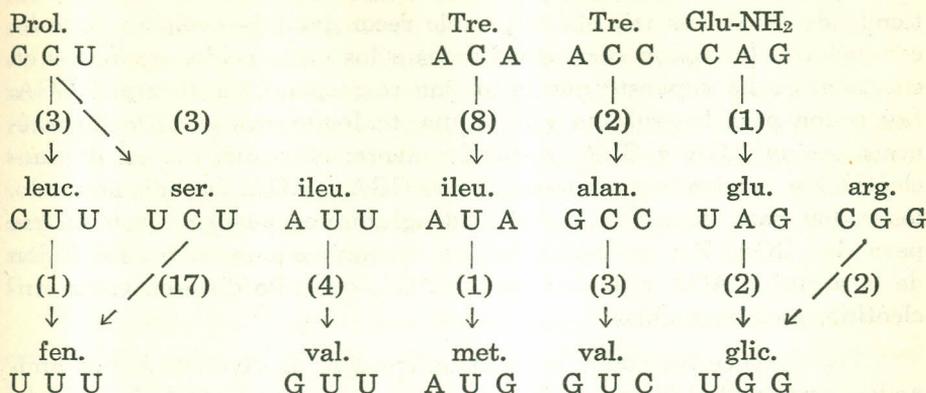
CUADRO 3

2a. LETRA

	G	A	C	U	
	glicina	ac. glutám.	alanina	valina	
	G G G	G A G	G C G	G U G	G
G	G G A	G A A	G C A	G U A	A
		ac. aspárt.			
		G A C	G C C	G U C	C
		G A U	G C U	G U U	U
	arginina	lisina	treonina	metionina	
	A G G	A A G	A C G	A U G	G
				isoleucina	
A	A G A	A A A	A C A	A U A	A
	serina	asparagina			
	A G C	A A C	A C C	A U C	C
	A G U	A A U	A C U	A U U	U
	arginina	glutamina	prolina	leucina	
	C G G	C A G	C C G	C U G	G
C	C G A	C A A	C C A	C U A	A
		histidina			
	C G C	C A C	C C C	C U C	C
	C G U	C A U	C C U	C U U	U
	triptófano	(mutantes)	serina	leucina	
	U G G	U A G(*)	U C G	U U G	G
U	U G A	U A A	U C A	U U A	A
	cisteína	tirosina		fenilalan.	
	U G C	U A C	U C C	U U C	C
	U G U	U A U	U C U	U U U	U

(*) Codon probablemente presente en los mutantes "Ambar" (en bacteriófagos).

CUADRO 4



2. Caso de la triptófano-sintetasa...

Consideremos de nuevo la secuencia de los ácidos aminados en el péptido PP3 de la proteína A de cepas normales y mutadas. Sabemos que las proteínas de ciertas cepas mutadas difieren en un ácido aminado de este péptido en posición 8, remplaceante de la *glicina*; de otro lado, hay reversiones que hacen reaparecer ácidos aminados en esta misma posición. (4)

Además, en el curso de experiencias de transducción, se ha observado recombinaciones genéticas entre ciertos genomios mutados.

- A 28 (arg.) x A 46 (glu.) 0,002% (x). (glic.)
- A 28 (arg.) x A 46PR9 (val.) 0,002% (x), (glic.) y (ser.)
- A 28 (arg.) x A 23PR1 (tre.), no recombinación
- A 46 (glu.) x A 46PR9 (val.), no recombinación

Esta posibilidad de recombinación entre los nucleótidos de codon homólogos *arginina-ácido glutámico*, de una parte, y *arginina-valina*, de la otra, indica que estos codon difieren probablemente en más de un nucleótido.

En fin, las diferentes mutaciones han sido inducidas por agentes mutagénicos cuya especificidad de acción sobre ciertos nucleótidos es conocida.

Ch. Yanofsky hace notar que teniendo en cuenta todos esos elementos, se podría establecer una filiación de diferentes codon a partir

del de la *glicina*. Los bioquímicos consideran que los triplets GGU, GGA, GGG y GGC son susceptibles de ser los codon de la glicina. Partiendo de estos tres triplets es posible reconstruir la evolución que ha conducido a los codon correspondientes a los otros ácidos aminados en cuestión. Se ha supuesto que la glicina correspondería al triplet GGA. Los codon para la arginina y la valina, teniendo en cuenta la mutagénesis, serían AGA y GUA, respectivamente; ellos difieren en dos nucleótidos y pueden recombinarse dando GGA y AUA. Del mismo modo, los codon para la arginina y el ácido glutámico pueden recombinarse para dar GGA. Por el contrario, las recombinaciones entre los codon de la arginina AGA y de la treonina ACA, que sólo difieren en un nucleótido, son imposibles.

Poco a poco los codon correspondientes a los diversos ácidos aminados emparentados que pueden ocupar una misma posición en una cadena polipeptídica, podrían, por lo tanto, ser determinados. Es preciso recalcar que se dispone, con los datos actuales, de un número de grados de libertad suficiente para que los resultados puedan ser interpretados sin contradicción importante, partiendo de los codon GGU o GGG para la glicina (PP3 N° 8). La degeneración del código es particularmente responsable de la falta de seguridad en la interpretación de estos resultados. No obstante, el número de grados de libertad será cada vez más pequeño a medida que el análisis de mutantes progrese y que la especificidad de ciertos mutagénicos sea mejor conocida. Una ventaja de esta técnica es el dar no sólo la naturaleza de los codon, sino el precisar el orden de las bases en un codon y, aún teóricamente, el orden en relación con la secuencia de los nucleótidos del cistrón.

IV. *Universalidad del código.*

Las grandes cadenas de reacción responsables del metabolismo celular son las mismas en todos los organismos. La glicolisis, el metabolismo respiratorio, para sólo citar los fenómenos más importantes, son el resultado de reacciones análogas, catalizadas por enzimas de propiedades cercanas en bacterios y en mamíferos. Las proteínas, como las *hemoglobinas*, provenientes de mamíferos muy distintos, presentan un gran parentesco de estructura primaria; igualmente, los *citocromos c* extraídos de diferentes organismos y de la levadura de panadería, tienen una secuencia de ácidos aminados de parecido asombroso, a pesar de algunas diferencias fundamentales. Podemos admitir que a partir de un sistema ancestral dado las mutaciones han modificado progresiva-

mente la información genética, conservando el sistema de lectura, e interviniendo la selección para eliminar ciertos tipos de mutantes poseedores de proteínas inactivas. Pero las variaciones observadas pueden igualmente provenir de variaciones en los sistemas de lectura del mensaje genético. ¿Es que no existe un código genético universalmente reconocido de sistemas de lectura, o es que el código varía con el sistema de lectura de una especie a otra? La respuesta a esta pregunta no es conocida y aunque hay muchos argumentos en favor de la universalidad del código, aún no se ha dado ninguna prueba definitiva. Vamos a pasar revista a algunos argumentos que parecen confirmar o infirmar esta universalidad.

Las fosfatasa alcalinas sintetizadas por *E. coli* y por *Serratia marcescens* son entre sí vecinas, pero pueden distinguirse recíprocamente. La transferencia de *E. coli* a *Serratia* de genes que rigen la síntesis de esta fosfatasa puede ser efectuada por intermeido del factor F. El heterogenoto obtenido produce los dos tipos de enzimas. Si la cepa *Serratia* utilizada es un mutante que produce poca fosfatasa, el híbrido fabrica casi únicamente la enzima del tipo *Escherichia*. Esta experiencia y otras similares parecen mostrar que el sistema de síntesis de proteínas de *Serratia* sabe descifrar el código de *Escherichia*...

Desde el momento de infección fágica, el sistema de síntesis del bacterio sabe, sin que haya en general formación de ribosomas o de ARN T nuevos, interpretar el mensaje proveniente del ADN del fago. Esta propiedad permite el desarrollo parasitario del bacteriófago, y podría no tratarse de un caso particular. El ARN del virus del mosaico del tabaco, puesto en presencia de un extracto acelular de *Escherichia*, parece provocar la síntesis de un polipéptido vecino a la proteína del VMT, lo que deja suponer que el mensaje contenido en el ARN del virus posee un sentido para el sistema de síntesis del bacterio.

Además, se ha visto que los polinucleótidos y los oligonucleótidos de síntesis parecen servir de ARN M y provocar la incorporación de los mismos ácidos aminados en sistemas acelulares diferentes.

Si consideramos el sistema acelular de síntesis de la hemoglobina, y si agregamos extractos de reticulocitos de conejo a ribosomas, de los ARN T ligados a ácidos aminados provenientes de *Escherichia*, comprobamos que hay síntesis de una cadena polipeptídica cuya composición es cercana de la de la hemoglobina. Parece, pues, que los ARN T llevan sus aminoácidos desprovistos de especificidad. Pero conviene desconfiar de los sistemas acelulares que pueden disminuir la especificidad del sistema de lectura.

Los argumentos precitados están en pro de una universalidad del código y de los sistemas de lectura, pero existen otros que demuestran que el código no es perfectamente universal.

Hay mutaciones que modifican la lectura del código. Ciertos supresores no localizados en un cistrón restablecen la actividad de mutantes de "falso-sentido" de ese cistrón, cambiando, probablemente, la lectura de los codon. De tales supresores se sabe que carecen de especificidad en lo que concierne a los mutantes vis-a-vis de los cuales ellos son activos; pueden obrar como supresores de genes que gobiernan la síntesis de proteínas que no tienen entre sí ningún punto de común. En este mismo orden de ideas, existen supresores de mutantes "non-sens" que actúan restableciendo la lectura interrumpida al nivel de un codon ilegible.

Acabamos de ver que el ARN T *Escherichia* parecía poder remplazar el del conejo en un sistema acelular de síntesis proteínica. Parece, sin embargo, que haya varios ARN T correspondientes a un ácido aminado, y que el número de estos ARN T varía según las especies consideradas en ancho límite. A un aminoácido que ocupe una posición dada en un polipéptido puede corresponder varios ARN T, pero cuando este ácido aminado está en varios puntos presentes en ese pilopéptido, los ARN T diferentes pueden ser necesarios. Las diferencias entre ARN T pueden interesar ya la zona implicada en la fijación del aminoácido, ora el codon de reconocimiento del mensajero. En este último caso, dado que los ARN T no están todos presentes en todas las especies, el código no sería totalmente universal. Notemos que el ARN T es probablemente elaborado de un modo parecido al del ARN M, por copia de una hebra de una secuencia de ADN cromosómico; además, se puede lograr la hibridación entre el ADN cromosómico y el ARN T. En consecuencia, pueden intervenir mutaciones que modifiquen la secuencia de los nucleótidos del ADN en cuestión, y, por lo tanto, del ARN T. Tales mutaciones deben ser letales, pero, en condiciones particulares, nuevos ARN T han podido aparecer y diferenciarse, tomando actividades preponderantes en ciertos organismos. Estos ARN T mutados podrían corresponder a codon anormales a los cuales volverían a dar un sentido conveniente.

En conclusión, un mejor conocimiento del mecanismo de síntesis de las proteínas en diversos tipos de organismos nos permitirá juzgar mejor la universalidad del código; actualmente se puede decir que el código presenta una cierta universalidad, pero que existen variaciones más o menos importantes, aparecidas en el curso de la evolución bio-

lógica, que llevan a distintos sistemas de lectura y, en consecuencia, a codon ligeramente diferentes en los diversos organismos.

R E S U M E N

Dado que el ADN es la sustancia hereditaria, es de él de donde debe partir el "mensaje" que permita la síntesis de proteínas. Existe un *ARN mensajero* (ARN M), que capacita a los ribosomas para hacer dicha síntesis en presencia de un *ARN de transferencia* (ARN T).

El sistema de "mensajes" o *código* genético es la asociación de nucleótidos correspondiente a un aminoácido determinado, y permite establecer la correspondencia entre la secuencia de los ácidos aminados de la cadena polipeptídica y las secuencias de los nucleótidos del ADN. Se admite que el código es una estructura en "*triplets*", es decir una estructura formada por tres pares de nucleótidos, escogidos entre los cuatro tipos que hay de ellos: A-T (adenina-timina), T-A (timina-adenina), G-C (guanina-citosina), C-G (citosina-guanina). Mediante el estudio de ciertas mutaciones inducidas en el cistrón B del gene rII del bacteriófago T4 y de ciertas cuestiones del comportamiento del virus del mosaico del tabaco, se ha logrado aclarar algunos puntos concernientes al código genético.

Una "palabra" del código toma el nombre de *codon*, cuya naturaleza se ha verificado a través de mutaciones "puntiformes" debidas, quizás, al remplazo de un nucleótido en el ADN, y manifestadas por la sustitución de un aminoácido por otro en la cadena proteínica. Se ha podido establecer la correspondencia entre algunos ácidos aminados y sus codons; por ejemplo, el codon específico de la fenilalanina es, probablemente, tres uracilos: UUU.

Un mejor conocimiento del mecanismo de síntesis de las proteínas en diversas clases de organismos permitirá, tal vez, juzgar la universalidad del código genético. Actualmente podemos decir que éste posee cierta generalidad, pero que existen variaciones más o menos importantes aparecidas en el curso de la evolución biológica, de manera que hay distintos sistemas de lectura y codons un tanto diferentes en los diversos tipos de organismos.

S Y P N O S I S

Since DNA is the hereditary substance, it is obvious that the "messenger" that allow protein synthesis, should come from it. An *RNA messenger* exists, the RNA M, which make the ribosomes capable to synthetisy proteins under the presence of a *RNA of transference*, the RNA T.

The system of genetic "messages" or *code* is the association of nucleotides which correspond to an special aminoacid, and permits to establish the correspondence among the nucleotides secuencies of the DNA. It is establish that code is a "triplet" structure, this is, an structure made up by three couples of nucleotides, chosen among the four types of them: A-T (adenine-timine), T-A (timine-guanine), G-C (guanine-citosine), C-G (citosine-guanine). By means of the study of some mutations induced in the cistron B of the gene rII of the T4 bacteriophage and of some questions of the behavior of tobacco mosaic virus, it has been possible to clarify some aspects related to the genetic code.

A "word" of the code is named *codon*, and its nature has been verified thorough "punctiform" mutations due, perhaps, to the change of a nucleotide in the DNA, and manifested by the substitution of an aminoacid by other one in the proteinic chain. It has been possible to establish the relation among certain aminoacids and their codons; for instance, the specific codon of fenilalanine is, probably, three uraciles: UUU. A better knowledge of the mechanics of protein synthesis in different kinds of organisms, will permit, perhaps, the universality of genetic code determination. At present, we can say that this code is, until certain point, general, but some variations exist more or less important brought about in the biological evolution course, so that there are other lecture systems and codons somewhat different in the various types of organisms.

REFERENCIAS

1. Brenner, S., Jacob, F y Meselson, M. An unstable intermediate carrying information from genes to ribosomes for protein synthesis. *Nature*. 190:576-581, 1961.
2. Davidson, J.N. y Cohn, W.E. (editores). *Progress in nucleic acid research*. v. 1 New York, Academic Press, 1963.
3. Dintzis, H.M. Assembly of the peptide chains of hemoglobin. *Proc Nat Acad Sci. USA* 47:247-261, 1961.
4. Fraenkel-Conrat, H. The genetic code of a virus. *Sci amer*. 211: 46-60, 1964.
5. Hartmann, P.E y Suskind, S. R. *Gene action*. New Jersey, Prentice Hall, 1965.
6. Hurwits, J. y Furth, J.J. Messenger RNA. *Sci Amer*. 206:41-49, 1962.
7. Jacob, F. y Monod, J. Genetic regulatory mechanism in the synthesis of proteins. *J Molec Biol*. 3:318-56, 1961.
8. Lieberman, I., Kornberg, A. y Simms, E.S. Enzymathic synthesis of nucleoside diphosphates. *J Biol Chem*. 215:429-440, 1955.
9. Moller, W. y Boedtker, H. The integrity of high molecular weight RNA. *Fed Proc*. 20:357 (abstract).
10. Ochoa, S y Otros. Deoxyribonucleic acid-dependent incorporation of nucleotides from nucleoside triphosphates into ribonucleic acid. *Proc Nat Acad Sci. USA* 47:670-679, 1961.
11. Stent, Gunther S. *Molecular biology of bacterial viruses*. San Francisco, W. H. Freeman, 1963.
12. Tavlitzki, J. *Le code genetique des scéances*. París, Hermann, 1965 p.p. 34-35.

PREVALENCIA DE DIABETES E HIPERTENSION

Dr. Guillermo Montoya T. (*)

Dr. Eduardo Cano G. (**)

INTRODUCCION

Las enfermedades crónicas tienen una importancia relativa según el estado sanitario y social de los países. En aquellos donde existe un alto grado de desarrollo económico y social, el control de las enfermedades transmisibles ha hecho que esta patología disminuya considerablemente y sea desplazada a un segundo plano mientras que otro tipo de patología como el cáncer, la hipertensión, la diabetes, las enfermedades cardiovasculares, constituyan el principal problema.

Puede afirmarse entonces que, factores como el mejor suministro de alimentos, la disminución en la mortalidad infantil, la mayor expectativa de la vida y mejoramiento social al actuar en el eje epidemiológico de medio, agente y huésped, creen las condiciones necesarias para el surgimiento de diferentes tipos de enfermedades. Así, hoy se acepta

(*) M. D. M. S. P. (Médico Master en Salud Pública). Residente de Tercer año de la Escuela de Salud Pública, Universidad de Antioquia.

(**) M. D. M. S. P. (Médico Master en Salud Pública). Funcionario del Servicio Seccional de Salud de Antioquia.

plenamente que la dieta, el sexo, la edad, la herencia, el stress, intervienen en la aparición de entidades como la diabetes y la hipertensión. Como estos aspectos varían según las condiciones propias de cada país, las entidades mencionadas se comportan también en forma muy variable.

Estudios colectivos realizados en Venezuela, Uruguay, Malaya y Pakistán, confirman la anterior afirmación (1). En Colombia, hasta donde ha sido posible obtener información, no existen estudios que ponderen el problema en cuestión (2).

Para Estados Unidos se sabe que aproximadamente un 5% de la población se consideran diabéticos susceptibles; de éstos el 0.9 son reconocidos, el 0.8 son reconocibles pero latentes y el 3.3 de los diabéticos susceptibles son identificables únicamente por curva de tolerancia a la glucosa (3-6). Esos cálculos no se han hecho aún para Colombia.

La tasa de mortalidad para el año de 1964 fue de 5.04 (7,8) y la de movilidad para el año de 1963 de 8.49. Dadas las variables que influyen sobre estas cifras, como por ejemplo el sub-registro de un 20% de certificación médica para el caso específico de la diabetes, es de suponer que las cifras sean superiores y que por lo tanto, desconocemos la verdadera magnitud de la enfermedad.

Por las características epidemiológicas de las enfermedades crónicas y en especial de las que se ocupa esta investigación (9), es muy posible que en un futuro no lejano la diabetes y la hipertensión se hayan convertido en uno de los principales problemas de salud pública de nuestro país, si se hace una efectiva utilización de los recursos que permitan el control de las enfermedades transmisibles y reformas sociales básicas que cambien el panorama de la salud.

El trabajo que a continuación se presenta tiene el propósito de señalar, en un grupo seleccionado de personas como es el de alumnos, personal docente y administrativo de la Escuela de Salud Pública de la Universidad de Antioquia que proceden de diferentes regiones del país, la prevalencia de individuos sospechosos o diabéticos según las técnicas que seguidamente se exponen.

Como la Hipertensión arterial es una entidad de íntima vinculación con la diabetes, se aprovechó el material de estudio para buscar su prevalencia y relación con aquella enfermedad (10). Esperamos que este trabajo sienta las bases e inquietudes para futuras investigaciones o encuestas representativas que revelen la magnitud del problema en Colombia.

MATERIAL Y METODOS

Se determinó la toma de glicemia a 123 de las 138 personas que constituían todo el universo de estudiantes, alumnos y personal administrativo de la Escuela de Salud Pública de la Universidad de Antioquia. El examen de glicemia se llevó a cabo 2 horas después de la administración oral de 100 gms. de glucosa disuelta en 400 cc. de agua estando el sujeto previamente en ayunas. Se utilizó para esta determinación el método de Somogy y Nelson (11).

En aquellos individuos, once (11) en total, cuya glicemia fue superior a 120 mgs.% según el método citado, o aquellos que tuvieron algún antecedente personal o familiar hereditario de la enfermedad, se hizo prueba de tolerancia a la glucosa.

La glucosuria fue determinada por el método de Benedict en la muestra de orina tomada 2 horas post-prandial. En iguales condiciones se determinó albúmina en orina (11).

El peso y la talla se tomaron estando el sujeto descalzo y sin saco. Hubo previa estandarización de equipos. Esta estandarización de equipos y procedimientos se llevó a cabo también para los exámenes de laboratorio.

El cálculo de la desviación porcentual del peso respecto del peso medio se hizo en base a las tablas de "Build an Blood Pressure Study (12). Se hizo una distribución en grupos de 10.

La presión arterial se tomó con manómetro de mercurio en condiciones de reposo (por menos de media hora) y en posición sentado.

Para la determinación de la máxima y de la mínima se siguió el criterio recomendado por el Comité de Expertos de la OMS (13-14). Se consideró como máxima la cifra que coincide con la audición del primer sonido al ir desinflando el manguito neumático. Para la mínima consideramos la desaparición completa del sonido.

DEFINICIÓN DE DIABETICO SOSPECHOSO

Se consideraron como tales los que después de 2 horas de ingestión de la glucosa presentaron glicemia por encima de 120 mgs.%. También quienes según la Curva de Tolerancia o la Glucosa (C.T.G.) tuvieron una glicemia a las 2 horas por encima de 120 mgs.% (4-15-16).

Las glicemias menores de 80 mgs.% se consideraron bajas, las existentes entre 80-120 mgs.% se consideraron normales y las superiores a 120 mgs.% altas.

Definición de hipertenso.

A pesar de que algunos autores como G. Dickering y Lowe (13) entre otros, consideran que no puede aceptarse un límite que separe el normotenso del hipertenso, nosotros seguimos aquí igualmente el criterio de la OMS, cuyas recomendaciones para trabajos de investigación son las siguientes:

Normal: Cifras inferiores a 140 mm. de máxima y 90 de mínima.

Hipertenso: Cifras de 160 mm. de máxima y 95 mm. de mínima y mayores. Naturalmente que esta conducta nos deja un grupo comprendido entre 140 y 160 mm. de máxima y 90 y 95 mm. de mínima que deben ser considerados como altamente sospechosos y dignos de control.

Otro aspecto que debe tenerse en cuenta es la edad. Tensiones de 160-95 consideradas como límite para las personas mayores de 60 años, no lo son para individuos de más edad en los que la elevación de la presión sistólica puede deberse a la pérdida de la elasticidad de las arterias, fenómeno considerado normal a aquella edad.

Resultados:

El Cuadro N° 1 nos da una idea panorámica de la investigación; muestra un grupo de gentes relativamente jóvenes; según los datos originales la edad más alta correspondió a un individuo de 58 años, quedando los demás por debajo de 50 años.

En ningún caso se presentó albuminuria.

28 casos de 123. es decir el 21.88% resultaron con una glicemia por encima de 120 mgs.%, 48 casos de 138, o sea el 34.8% presentaron glucosuria positiva.

7 curvas de tolerancia fueron diabéticas, lo que en términos porcentuales representa un 5.1% del total de 138 casos.

De las 7 curvas diabéticas, 3 tenían antecedentes familiares y todos tuvieron una glicemia superior a 120 mgs.%.

De los 138 casos, 22 informaron antecedentes familiares de diabetes: el 15.9%.

Pueden clasificarse como hipertensos 4 casos que corresponden a un 2.9%.

Un caso como sospechoso (0.72%).

CUADRO N° 1

ESTUDIO SOBRE DIABETES E HIPERTENSION EN EL PERSONAL
DE LA ESCUELA DE SALUD PUBLICA, UNIVERSIDAD DE
ANTIOQUIA — JULIO DE 1966

Grupo de edad en años	Número	Glucosuria positiva	Número glicemias	HIPERTENSION			CURVA TOLERANCIA GLUCOSA		
				Glicemias de 120 mgs.%	Sospecho- sos 140 - 160 90 - 95	Hiper- tensos 160 95	TOTAL CURVAS	Normales	Diabética
20 - 24	30	15	27	2	0	1	0	0	0
25 - 29	43	10	42	6	0	1	2	1	1
30 - 34	29	13	26	8	1	0	3	0	3
35 - 39	20	4	14	6	0	2	3	2	1
- 40	16	6	14	6	0	0	3	1	2
TOTALES	138	48	123	28	1	4	11	4	7

De los hipertensos, un caso del grupo etario entre 20-24 años era una mujer quien tenía una hipertensión primaria conocida; la otra del grupo 25-29 años estaba hospitalizada en el momento de la investigación por una hipertensión nefrótica.

De 33 mujeres, 2 fueron hipertensas (6%)

De los 105 hombres, hipertensos 2 (1.9%)

CUADRO N° 2

RELACION ENTRE ANTECEDENTES FAMILIARES DE DIABETES Y GLICEMIA EN EL PERSONAL DE LA ESCUELA DE SALUD PUBLICA DE LA UNIVERSIDAD DE ANTIOQUIA — JULIO DE 1966

ANTECEDENTES FAMILIARES	GLICEMIA		TOTAL	DE GLICEMIA DE 120 Mgs.%
	+ 120 Mgs.%	— 120 Mgs.%		
Con	11	11	22	50.0
Sin	17	84	101	16.8
TOTAL	28	95	123	22.8

X^2 95, calculado: 11.27

X^2 95.1 - 3.84

El Cuadro N° 2 prueba que existe asociación positiva entre la presencia de antecedentes familiares de diabetes y valores superiores a 120 mgs.% en la glicemia. En otras palabras los dos criterios de antecedentes familiares de diabetes y el valor de la glicemia no son independientes.

Desde el punto de vista porcentual se aprecia que el 50.0% de los individuos con antecedentes familiares de diabetes tuvieron glicemias superiores a 120 mgs.%, mientras que de aquellos sin antecedentes familiares solamente el 16.8% presentaron valores altos de glicemia.

De 22 con antecedentes familiares, 9 presentaron glucosuria: 40.9% y de 48 casos con glucosuria positiva, 9 tenían antecedentes familiares: 18.7%.

En el Cuadro N° 3 se presenta la relación entre antecedentes familiares de diabetes y curva de tolerancia a la glucosa.

El análisis de proporción nos muestra que de cada individuo con antecedentes familiares de diabetes, uno tiene diabética la C.T.G. De cada dos sin antecedentes familiares uno tiene diabética la C.T.G. y de 11 en total 7 curvas fueron diabéticas.

En el Cuadro No 4 se muestra la relación entre peso y glicemia.

En este caso la prueba de significancia demuestra que las variables, desviación del peso y la glicemia, son independientes. Es decir, que no hay asociación entre una y otra.

CUADRO N° 3

RELACION ENTRE ANTECEDENTES FAMILIARES DE DIABETES Y CURVA DE TOLERANCIA A LA GLUCOSA

ANTECEDENTES	CURVA TOLERANCIA GLUCOSA			Proporción de C. T. G. aumentados
	Diabética	No Diabética	TOTAL	
Sin	4	4	8	1:2
Con	3	0	3	1:1
TOTAL.	7	4	11	7:11

CUADRO N° 4

RELACION ENTRE LA DESVIACION PORCENTUAL DEL PESO RESPECTO DEL PESO MEDIO CON LA GLICEMIA

Desviación Porcentual respecto del peso medio	GLICEMIA			TOTAL
	Baja	Normal	Alta	
Inf. a - 20 %	3	4	1	8
- 19 a - 10 %	5	10	5	20
- 9 a - 0	8	23	9	40
0 a - 9	1	21	8	30
10 a - 19	2	11	3	16
20 a - más	0	2	1	3
TOTAL.	19	71	27	117(x)

(x) De las 123 glicemias solo figuran 117, puesto que hubo 6 cuya talla fue inferior a la mínima de la tabla. Por lo tanto, no pudieron clasificarse.

X^2 95.10 - 18.307

X^2 95 calculado - 8.74

Relación del peso con la curva de tolerancia.

De las 7 curvas diabéticas 4 se presentaron en individuos con una desviación del peso entre 0 y 9 según nuestra clasificación. Obviamente

te, el escaso número de datos, no se consideró prudente buscar significancia.

Además se obtuvo el coeficiente de correlación entre la desviación del peso y los grupos de edad. Este fue de 0.35. El dato nos dice que la correlación es muy baja. La correlación entre la edad y los valores de la glicemia fue nula.

Pruebas de asociación entre desviación del peso y el sexo y la glucosuria y la glicemia, entre antecedentes familiares de diabéticos y la glucosuria y entre ésta y el sexo no fueron significantes.

RESUMEN Y CONCLUSIONES

1. Se presentan los datos de una encuesta sobre la prevalencia de diabetes e hipertensión en un grupo escogido de gente relativamente joven de la Escuela de Salud Pública de la Universidad de Antioquia. Al mismo tiempo se habla de la necesidad de estudios representativos que revelan el problema nacional.

2. Se observa que existe una asociación significativa entre el estado hereditario de la diabetes y los niveles de glicemia, confirmándose con bastante probabilidad un estado prediabético.

3. Según la curva de tolerancia la glucosa hecha a individuos, probablemente prediabéticos, se concluye que un 5.1% son diabéticos.

4. No se encontraron relaciones significativas entre las otras variables estudiadas como el peso, la edad, el sexo, la glucosuria o la glicemia.

5. Se confirmaron antecedentes familiares de diabetes en un 15.9% de los casos.

6. Se encontró una prevalencia de hipertensión de 2.9% con una notable diferencia a favor del sexo femenino

AGRADECIMIENTO:

Queremos manifestar nuestro más sincero agradecimiento al Dr. Hernán Vélez A., Jefe de la Sección de Nutrición del Departamento de Medicina Interna de la Facultad de Medicina, quien nos prestó asesoría permanente en la planeación y ejecución de este trabajo, además de haber dispuesto los medios necesarios para la realización de los exámenes de laboratorio en dicha Sección.

También nuestro reconocimiento al señor Enrique Rojas, Estadístico de la Escuela de Salud Pública, por su colaboración en el análisis de los datos. Igualmente hacemos extensivo este sentimiento al Dr. Guillermo Restrepo Ch., Director de la Escuela, quien además de habernos sugerido la idea de este trabajo permitió los trámites necesarios para la ejecución.

Por último, agradecemos a los Dres. Jaime Guzmán, Ciro Montañez, Rodolfo Gómez e Italo Barragán, su valiosa colaboración.

SYNOPSIS

1. The authors give the result of a survey about Diabetes and Hypertension in a group of young people in the Public Health School at Antioquia University. Also they explain about the need of some representative studies that would show this national disease.

2. They also show that there are a significant relation between Diabetes' heredity stages and Glicemia's, proving, with a great deal of probability, a pre-diabetic condition.

3. According to the curve of tolerance to the glucose of the probably prediabetic people, shows that the 5.1 (per cente) of them have diabetic disease.

4. The authors did not find any important relations between others studied variables, such as: weight, age, sex, the glicosuria and the glicemia.

5. It was possible to prove the familiar antecedents of diabetes is the 15.9 (per cent) in all the cases of this study.

6. It was found 2.9 (percent) or prevalent tendency of Hypertensión, specially in women.

REFERENCIAS

1. Kelly, M., West, M.D. y Kaibfleisch, J.M.: Glucose tolerance, nutrition and diabetes in Uruguay, Venezuela, Malaya and Easta Pakistán. *Diabetes* 15:9 - 18, 1966.
2. Céspedes, J.B. y otros: Índice de la literatura médica Colombiana, 1890-1960. Bogotá, Coedición de la Asociación Colombiana de Facultades de Medicina y Ediciones Tercer Mundo, 1965.
3. Diabetes: *Med. Clin. N. Amer.* Vol. 49 N° 4 July, 1965.
4. Duncan, G.G.: *Disease of Metabolism. Detailed methods of diagnosis and treatment.* 4ª ed. Philadelphia, Saunders, 1959.
5. Diabetes Sacarina: Informe de un Comité de Expertos. O.M.S. Serv. Inf. Tecn. 319:5-46, 1965.
6. Watanabe, G.: Origins of Diabetes Mellitus as suggested by its epidemiology. *Acta Med. Biol.* 1:1-46, 1962.
7. Boletín Mensual de Estadística N° 174, 1965.
8. Armario General de Estadística; Colombia 1963. Bogotá, Departamento Administrativo Nal. de Estadística, 1965.
9. Newill, V.A.: The epidemiology of diabetes mellitus. *Med. Sci.* 14:30-40, 1963.
10. Schweltzer, M.D., Gearing, F.R. y Perera, G.A.: The epidemiology of primary hypertension. Present status. *J. Chron. Dis.* 18:847-57, 1965.
11. Todd, J.C. y Sanford, A.H.: *Clinical diagnosis by laboratory methods; a working manual of clinical pathology* 2ª ed. Philadelphia, Saunders. 1948.
12. Build and Blood Pressure Study, pag. 634, 6ª ed.
13. Hipertensión y Cardiopatía Coronaria: Clasificación y criterio para los estudios epidemiológicos. O.M.S. Serv. Inf. Tecn. 168:3-31, 1959.
14. Hipertensión Arterial y Cardiopatía isquemática. Problemas de prevención. Informe de un Comité. O.M. S. Serv. Inf. Tecn. 231:3-30, 1962.
15. Rull, J.A., y otros: Prediabetes, definición, diagnóstico y tratamiento. *Prensa Med. Mex.* 28:309-313, 1963.
16. Williams. R. H.: *Textbook of endocrinology.* 3ª ed. Philadelphia, Saunders. 1950.

LA INTERPOSICION YEYUNAL GASTRODUODENAL

EXPERIENCIAS CON SU UTILIZACION EN EL TRATAMIENTO DEL SINDROME POST-GASTHECTOMIA

Dr. Francisco Arango L. *

Dr. Jorge E. Restrepo G. **

En reciente publicación (1) presentamos una revisión bibliográfica sobre el uso de la interposición yeyunal gastroduodenal para la corrección de los transtornos consecutivos a la gastrectomía subtotal. La técnica mencionada fue descrita originalmente por Scharow (2) en 1938 y popularizada por Henley (3, 4, 5). Hedenstedt de Suecia ha presentado la mayor casuística (6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13).

En esta publicación queremos consignar las primeras experiencias en nuestro medio con esta intervención.

Material y método: Se informan las historias y resultados obtenidos en diez pacientes intervenidos por los autores. Cada uno de estos pacientes presentaba uno o varios trastornos graves consecutivos a resección gástrica previa practicada como tratamiento de úlcera duodenal y con reconstrucción tipo Billroth II. Condición para la intervención fué en todos los casos la falta de respuesta al tratamiento médico.

* Profesor de Cirugía.

** Profesor Agregado de Cirugía, Fac. de Medicina, Universidad de Antioquia. Medellín - Colombia.

Casuística:

1º— J. M. P. Historia 26593, hombre de 38 años.

Intervenido diez años antes por úlcera duodenal, se le practicó gastrectomía subtotal con anastomosis tipo Polya y vaguectomía; en el postoperatorio inmediato presentó vómito bilioso, dolor epigástrico irradiado al hipocondrio derecho, sensación de distensión postprandial y "Dumping". Al examen físico: paciente en regulares condiciones, P.A. 100/60, pulso 88, conjuntivas pálidas, abdomen: cicatriz mediana supraumbilical. Hematocrito: 33; hemoglobina: 8.2. Curva de tolerancia a la glucosa: normal. Prueba de Hollander: falta de actividad vagal. El estudio radiológico mostró que el estómago vaciaba de inmediato. El 7 de Abril de 1965 se intervino (F.A.L.) y se encontró una anastomosis Billroth II con asa eferente muy dilatada y pesada, de paredes edematosas, se hizo inicialmente la anastomosis entre el asa eferente y el muñón duodenal, pero debido a la extensa disección del asa aferente se comprometió su vascularización y fue preciso resecarla, deshacer la anastomosis anterior y construir una anastomosis entre el muñón gástrico y el duodeno sin utilizar asa interpuesta. Revisado cuatro meses más tarde se encontró que había aumentado de peso y los síntomas habían desaparecido.

2º— C. R. B. de E. Historia 290392, mujer de 42 años.

Había sido gastrectomizada hacía cuatro años al parecer por úlcera péptica. Después de la intervención quedó con "síndrome de dumping" desnutrición y anemia megaloblástica. En el estudio se encontró además colelitiasis y tuberculosis del ciego (estenosis cicatricial). Se preparó adecuadamente y se intervino el 29 de Julio de 1965 (J. E. R.) se practicó colecistectomía e iliotrasversostomía y conversión del Billroth II en Billroth I con un asa de yeyuno antiperistáltica. Los exámenes de laboratorio realizados en la fecha mostraban hemoglobina 12, hematocrito 40, glicemia 125, urea 16.3 coprológico negativo. La paciente fue revisada el 13 de Diciembre del mismo año y se encontró en buenas condiciones generales, había aumentado 2 Kgms. y el control radiológico era muy satisfactorio. El "síndrome de dumping" había desaparecido completamente (Fig. 1).

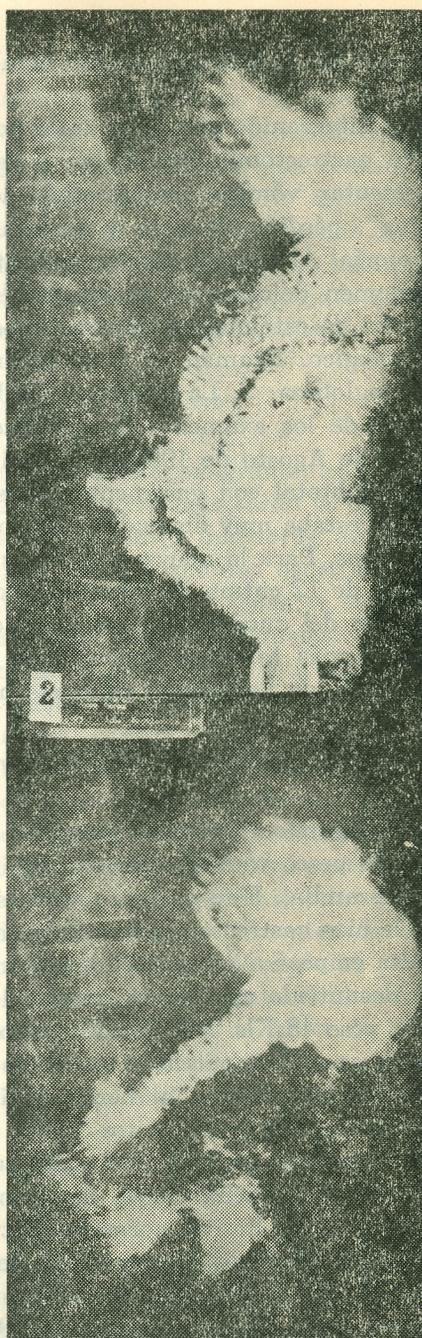
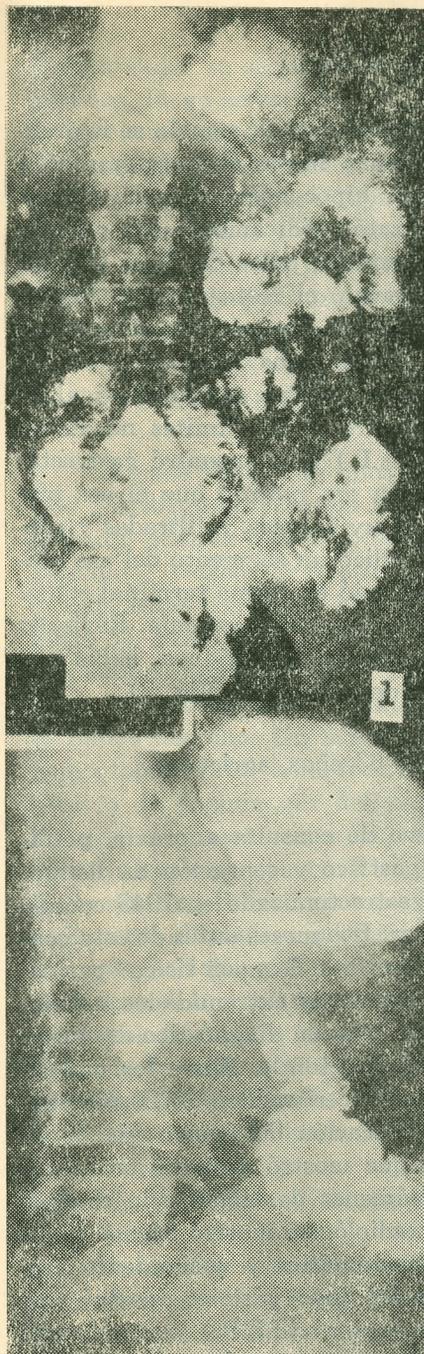


FIGURA 1 - Restablecimiento de la continuidad gastroduodenal por medio de asa de yeyuno interpuesta. Estudio radiográfico pre-operatorio (izquierda) y post-operatorio (derecha), del paciente número 2.

FIGURA 2 - Estudios pre- y post-operatorios del paciente número 3.

3º— J. P. Q. Historia 25450 hombre de 45 años.

Intervenido diez años antes por úlcera duodenal, cuando se le practicó gastrectomía tipo Polya y vaguectomía. Meses después empezó a presentar vómito postprandial, dolor en hipocondrio derecho "dumping", pérdida de peso y anemia. Se trató médicamente sin obtener mejoría. Al examen físico: paciente desnutrido, pulso 64, P/A 115/75, abdomen doloroso en el hipocondrio derecho, el resto normal. Radiografía de estómago y duodeno mostró anastomosis anterior sin cambio patológico. Examen de jugo gástrico: curva plana. Hematocrito: 32, hemoglobina: 9. La prueba de Hollander no mostró actividad vagal, el resto de los exámenes de laboratorio dentro de los límites normales. El 4 de Agosto de 1965 se intervino (F.A.L.) y se encontró gastrectomía subtotal con gastroenteroanastomosis; era notorio que el asa eferente estaba muy distendida, de paredes muy gruesas, infiltradas y edematosas. Para la nueva anastomosis se utilizó un segmento del asa aferente de 12 cntms. de longitud el cual se unió en forma terminal con el muñón del duodeno. Luego se practicó yeyuno-yeyunostomía. Revisado meses más tarde se encontró en muy buenas condiciones, había aumentado de peso y los síntomas habían desaparecido (Fig. 2).

4º— J. A. T. Historia 369805, hombre de 63 años, agricultor.

Segundo ingreso al Hospital. Motivo de consulta anorexia, pérdida de peso, vómito, diarrea, dolor epigástrico y sensación de llenura postprandial. Este paciente había sido gastrectomizado en 1948 cuando se le hizo gastrectomía tipo Polya anterior. Dos meses antes de esta consulta empezó a presentar los síntomas descritos. Examen físico: paciente desnutrido con signos carenciales y edema de extremidades inferiores; peso 48 Kls. P.A. 90/60, pulso 80. Se hizo un diagnóstico de úlcera de boca anastomótica y síndrome postgastrectomía. Entre los exámenes de laboratorio: el hematológico mostró eritrocitos 3'720.000, hemoglobina 11.4, leucocitos 7.900, la dosificación del hierro fue de 47 microgramos, se hizo una gastroscopia que mostró gastritis crónica y úlcera de pequeña curva, los demás exámenes de laboratorio estaban dentro de los límites normales. Estudio radiológico mostró edema de los pliegues gástricos, úlcera de la boca anastomótica y vaciamiento acelerado del muñón gástrico. El estudio del jugo gástrico mostró una curva plana. El 9 de Agosto de 1.965 se exploró (J.E.R.) y se encontró gastroyeyunostomía isoperistáltica, el yeyuno tremendamente dilatado

y edematoso, se seccionó el asa aferente y se cerró a nivel del muñón gástrico, luego se seccionó la eferente a 15 centímetros del estómago y se hizo anastomosis término-terminal entre ésta y el muñón duodenal. Se completó la intervención con yeyuno-yeyunostomía; una biopsia de yeyuno mostró mucosa yeyunal atrófica, el postoperatorio transcurrió sin complicaciones y el paciente salió el 30 de Agosto en buenas condiciones. Este paciente fue visto un mes después de la cirugía, había ganado 1 Kgm. de peso; no presentaba "dumping" pero se quejaba de dolor abdominal. Después de esta visita no ha podido ser localizado.

5º— T. O. de C. Historia 391526, mujer de 27 años.

Operada hacía diez años por úlcera duodenal sangrante; se le practicó gastrectomía subtotal Billroth II. Tres años más tarde la paciente presentó anemia marcada, edema de los miembros inferiores, astenia y adinamia; mareos y lipotimia después de las comidas especialmente cuando estas contenían alimentos dulces. Al examen físico se encontró pulso 87. P.A. 95/50, peso 40 Klgms. Paciente pálida, disnéica. El resto del examen negativo. En el abdomen había una cicatriz quirúrgica mediana supraumbilical y se apreciaba dolor a la palpación profunda en el flanco derecho. Un estudio de sangre mostró eritrocitos 3'440.000, hemoglobina 5.11, hematocrito 22, reticulocitos 0.6%. Se hizo el diagnóstico de anemia por deficiencia de hierro, otros exámenes: glucosa 90, urea 20, hematocrito 36, al estudio de jugo gástrico mostró aclorhidria. Se exploró en mayo 31 de 1966 (J.E.R.) y se encontró gastroyeyunostomía tipo Polya, con asa isoperistáltica; el asa eferente estaba marcadamente dilatada y edematosa y los vasos muy prominentes. Se hizo una interposición yeyunal con asa isoperistáltica precólica de 15 cms., de longitud la cual se anastomosó en forma término-lateral al muñón duodenal. Se dió de alta en buenas condiciones el 5 de Abril de 1966. Después de esta intervención desapareció el "dumping". Se corrigió la anemia y ganó 5 Kgms. de peso. Actualmente está en embarazo después de 5 años de esterilidad.

6º— M. A., Particular, mujer de 51 años de edad.

Cinco años antes había sido sometida a gastrectomía del 60% con reconstrucción tipo Polya, precólica, anisoperistáltica, para tratamiento de úlcera duodenal sangrante. Desde un principio se presentó pérdida progresiva de peso (25 kilogramos de pérdida de peso en los 5 años), y

más tarde, sensación de plenitud epigástrica, diarrea, astenia y adinamia, trastornos psíquicos y sensación de mareo postprandial. Había sido repetidamente tratada para anemia intensa tipo hipoférrico, la cual respondía parcialmente a la administración de hierro parenteral. El estudio radiográfico de estómago y duodeno demostró vaciamiento rápido del muñón gástrico; el hematocrito era 37% y en el jugo gástrico no había ácido clorhídrico libre. En mayo 4 de 1966 se le practicó interposición yeyunal con asa antiperistáltica de 7 cms. de longitud (J.E.R.) Actualmente la paciente está asintomática y ha ganado 15 kilos de peso. La anemia se corrigió sin medicación (Fig. 3).

7º— J. C. Z. V. Historia 377684 hombre de 30 años.

Ingresó al Hospital en 1961 por úlcera perforada cuando se se le practicó epiploplastia. En 1962 se reintervino y se le hizo hemigastrectomía precólica anisoperistáltica con vagotomía (incompleta); después de la segunda intervención apareció sintomatología consistente en dolor epigástrico continuo, acompañado de vómito y pirosis, diarrea ocasional y mareo postprandial. Examen físico: paciente pálido, P.A. 130/70, pulso 100; ligero dolor a la palpación en el epigástrico. Exámenes de laboratorio: hematocrito: 30, hemoglobina: 8.8; un estudio radiográfico mostró pliegues gástricos engrosados y buen funcionamiento de la boca anastomótica. Prueba de Hollander: actividad vagal; el coprológico mostró anquilostomas. Fue tratado repetidamente para su anquilostomiasis, sin resultados satisfactorios. Se exploró el 10 de Mayo de 1966 (J.E.R.) y se le practicó interposición yeyunal precólica isoperistáltica además se completó la vaguectomía. El postoperatorio transcurrió sin complicaciones y el paciente fue dado de alta en buenas condiciones ocho días más tarde. En las revisiones se anota aumento de peso y desaparición de los síntomas.

8º— J. M., Historia 23189, hombre de 52 años de edad. Intervenido en 1954 por úlcera duodenal sangrante. Consultó por dolor epigástrico, diarrea, adinamia y sensación de mareos postprandial. Desde 1962 se le había hecho el diagnóstico de anemia megaloblástica e hipoférrica, anquilostomiasis del asa ciega y síndrome de mala-absorción. Se encontró un paciente pálido que pesaba 49 Kgs. El hematocrito era 37%, el coprológico demostró tricocéfalos y uncinarias. El Examen radiológico mostraba mucosa gástrica desorganizada e irregular y el vaciamiento

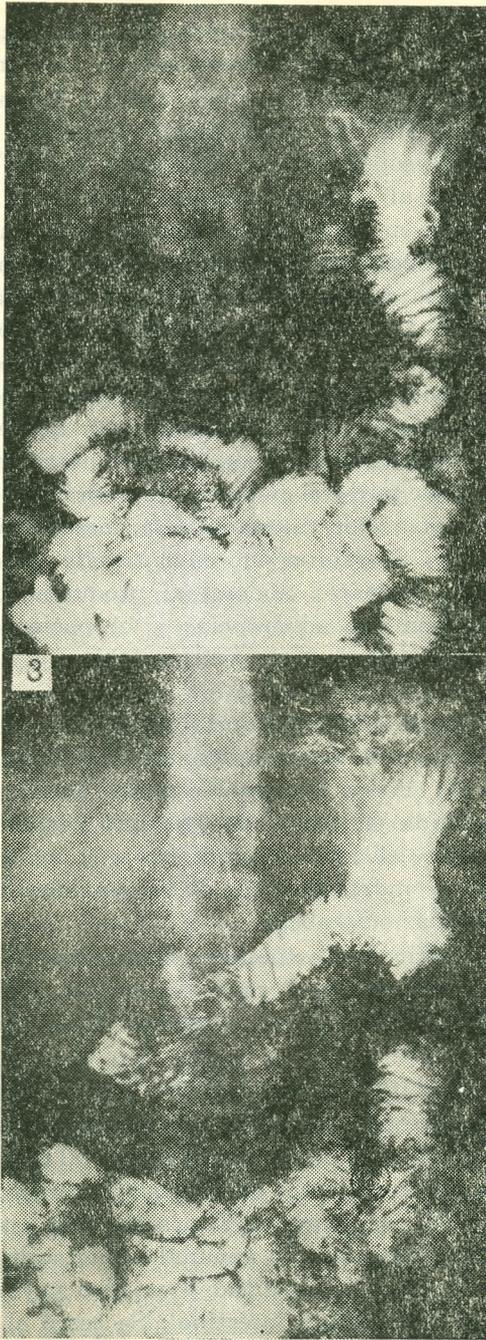


FIGURA 3 - Estudios pre- y post-operatorio del paciente número 6.

era rápido. El acidograma fue interpretado como acidez baja. Tratamientos repetidos para la uncinariasis habían sido infructuosos.

Se intervino el 28 de Julio de 1966 (J.E.R.). La exploración demostró gastrectomía subtotal con anastomosis retrocólica anisoperistáltica. Se interpuso una asa isoperistáltica retrocólica, la cual se anastomosó en forma terminolateral al muñón duodenal. Más tarde se le administró tetracloroetileno para su uncinariasis. Fue revisado en Febrero de 1967 había ganado dos kilogramos de peso, la anemia había desaparecido lo mismo que el resto de los síntomas. Pocos días más tarde presentó fuerte dolor tipo cólico en abdomen superior y debió ser intervenido con el diagnóstico presuntivo de colecistitis aguda. A la exploración se encontró hernia de varios metros del yeyuno a través del espacio dejado hacia atrás del mesenterio del asa interpuesta. Se redujo la hernia y se ocluyó el espacio mencionado con puntos interrumpidos de hilo de algodón. Un mes más tarde el paciente fue admitido nuevamente con cuadro clínico de obstrucción intestinal alta, manifestado principalmente por vómito bilioso. Se reintervino encontrando adherencia de la primera asa yeyunal a la pared abdominal produciéndose codadura del intestino. Se liberaron las adherencias y el paciente evolucionó sin complicaciones y está actualmente asintomático.

9º— G. R. Historia 438899. Hombre de 30 años, agricultor a quien se le había practicado seis meses antes, en otro Hospital, gastrectomía para tratamiento de úlcera duodenal crónica. Desde la cirugía el paciente presentó pérdida progresiva de peso que llegaba a 10 kgs., dolor abdominal tipo cólico, el cual se agudizaba con los alimentos, vómito bilioso y sensación de mareo después de las comidas. Esta sintomatología le impidió reanudar su trabajo.

Estudio radiográfico de estómago: Gastrectomía del 80%; vaciamiento inmediato; asa eferente muy distendida. Acidograma: curva plana. Coprológico: positivo para uncinarias. Hemoglobina: 11.20, Hematocrito: 38%.

El 15 de Julio de 1967 se exploró (Dr. Hernán Echeverri y J.E.R.) encontrándose gastrectomía del 80% con gastroyeyunostomía anterior isoperistáltica tipo Polya; el asa aferente medía 50 cms. y se encontraba herniada a través del mesenterio de la gastroenterostomía; había pues una hernia interna del asa aferente. El asa eferente estaba edematosa y dilatada. Se practicó interposición yeyunal isoperistáltica (utilizando el asa eferente) de 15 cms. de longitud y se hizo yeyuno-yeyunostomía para restablecer la continuidad intestinal. Se cerró el espacio entre el

mesenterio del asa interpuesta y el colon para evitar la recidiva de la hernia interna.

Dos meses después de la cirugía, el paciente se encontraba asintomático, había ganado 5 kgs. de peso y planeaba reanudar sus actividades como agricultor.

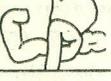
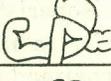
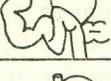
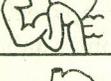
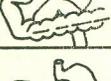
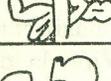
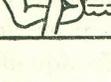
10º— J. B. Historia 161565. Hombre de 34 años.

Había sido intervenido hacía dos años por úlcera péptica. En el postoperatorio inmediato el paciente empezó a presentar mareos postprandiales, adinamia, pérdida de peso, anemia y diarrea severa. Fue hospitalizado en Medicina Interna donde se estudió encontrándose un paciente desnutrido; se hizo diagnóstico de "síndrome de dumping" y de mala absorción. Al examen físico se encontró un paciente pálido, de 50 kilos de peso, con signos carenciales en la piel; en el abdomen presentaba cicatriz mediana supraumbilical; en las extremidades inferiores se notaba edema. El resto del examen era negativo. Los exámenes de laboratorio comprobaron una anemia megaloblástica; el paciente se preparó adecuadamente y se intervino el 18 de Agosto de 1967 (F.A.L.). A la exploración abdominal se encontró la cavidad libre de adherencias y se vió que existía una anastomosis tipo Polya anterior, isoperistáltica. Se procedió a hacer vaguectomía troncular y luego se hizo la interposición yeyunal usando un segmento isoperistáltico de aproximadamente 15 ms. de longitud. El asa aferente se cerró a ras del estómago y se hizo yeyuno-yeyunostomía para restablecer el tránsito intestinal. El paciente toleró bien el acto operatorio y la pérdida sanguínea fue mínima. En el postoperatorio inmediato los síntomas habían desaparecido por completo. Fue controlado dos meses más tarde cuando continuaba asintomático.

Resultados y Discusión (Ver cuadro N° 1).

Los resultados logrados en estos pacientes pueden clasificarse entre buenos y excelentes. Llama particularmente la atención la desaparición del "dumping", la cual es advertida por el paciente desde el postoperatorio inmediato. Todos los pacientes ganaron peso y en aquellos con anemia hipoférrica se logró mejoría de la anemia. En aquellos con uncinariasis en el asa aferente, el tratamiento de ésta pudo llevarse a cabo exitosamente después de la interposición.

TABLA I- RESUMEN GENERAL

	OPERACION ORIGINAL	INDICACION PARA LA CIRUGIA	CIRUGIA REMEDIO	COMPLICACIONES	RESULTADOS
I		"Dumping"-Anemia-Diarrea		Desvascularización del asa durante la cirugía.	Desaparición del "Dumping" y de la anemia-Aumento de peso.
II		"Dumping"-Desnutrición-Anemia.		Ninguna.	Desaparición del "Dumping" y aumento de peso-Mejoría de la anemia.
III		"Dumping"-Vómito bilioso - anemia.		Ninguna.	Desaparición del "Dumping" y del vómito y de la anemia-Aumento de peso.
IV		"Dumping"-Desnutrición.		Ninguna.	Desaparición del "Dumping" No volvió a revisión.
V		Anemia-Desnutrición-"Dumping".		Ninguna.	Mejoría de la anemia-Aumento de peso.- Desaparición del "Dumping".
VI		Desnutrición-Diarrea-"Dumping"-Anemia.		Ninguna.	Aumento de 15 Kg.- Desaparición del "Dumping" de la anemia y de la diarrea.
VII		Anemia-Uncinarios en asa aferente-dolor abdominal-"Dumping".		Ninguna.	Mejoría de todos los síntomas-Aumento de peso-Desparasitación.
VIII		Anemia-"Dumping"-Uncinarios en asa aferente.		Hernia interna-Obstrucción intestinal.	Desaparición de la anemia y del "Dumping"-Aumento de peso. Desparasitación.
IX		Pérdida de peso-"Dumping" y dolor abdominal.Uncinarios en asa aferente.		Infección de la herida.	Aumento de 5 Kg.-Desaparición del dolor.Mejoría del "Dumping"-Desparasitación.
X		"Dumping"-Pérdida de peso.		Ninguna	Desaparición del "Dumping".-(Evolución aún muy corta.)

La interposición yeyunal retarda y "modula" el vaciamiento gástrico; aumenta la capacidad gástrica y reconstruye la continuidad del tubo gastrointestinal; restablece los mecanismos humorales de estimulación pancreática y vesicular y la absorción de las primeras asas intestinales cuyo papel en la absorción del hierro parece ser muy preponderante. El vómito bilioso y los problemas del asa aferente tales como acodadura o infección crónica quedan eliminados.

El caso N° 1, en el cual se produjo desvascularización del asa, ilustra una de las complicaciones que pueden presentarse en el desarrollo de la intervención. A este respecto hemos observado que no es necesario seccionar las arcadas vasculares y en esta forma la circulación del asa interpuesta no puede quedar comprometida.

También se complicó uno de nuestros pacientes (Caso N° 8) por herniación del intestino detrás del mesenterio del asa interpuesta. Se trataba del único paciente con anastomosis retrocólica. Esta complicación ya había sido informada por Hedenstedt (9) en un paciente en quien también se había construido una interposición retrocólica. Esta complicación puede prevenirse eliminando el espacio con suturas que aproximen el mesenterio del asa interpuesta al peritoneo posterior.

Hemos encontrado que se obtienen tan buenos resultados, desde el punto de vista nutricional como de mejoría del "dumping", con interposición isoperistáltica como con interposición antiperistáltica. Concientes del peligro de producir obstrucción si el asa antiperistáltica fuese muy larga, hemos adoptado como rutina, 7 cms. de longitud para el asa antiperistáltica y 15 cms. para el asa isoperistáltica.

La técnica quirúrgica se seleccionó en cada caso de acuerdo con los hallazgos quirúrgicos en lo referente al procedimiento anterior: En general utilizamos para la interposición el asa cercana a la pequeña curva así que unas veces el asa interpuesta fue isoperistáltica y otras antiperistáltica. Solamente en uno de nuestros pacientes se utilizó el asa correspondiente a la gran curva (caso 8) y esto porque el asa aferente era excesivamente corta y no permitía ninguna movilización.

En vista de que la experiencia con esta operación es aún muy escasa no consideramos que se justifique su utilización sino en casos graves y refractarios al tratamiento conservador. Tampoco creemos justificado el uso rutinario de la interposición yeyunal tal como lo recomienda Hedenstedt (13) puesto que el empleo de las técnicas tales como la vagotomía con piloroplastia, constituyen tratamiento muy satisfactorio para la úlcera péptica sin el inconveniente de producir "dumping".

RESUMEN

Se informa nuestra experiencia con diez pacientes, a quienes se practicó interposición yeyunal gástrico-duodenal, para corrección de síndrome post-gastrectomía. Se describen las variaciones del procedimiento de acuerdo con los hallazgos operatorios y se hace énfasis en las complicaciones más comunes. Se insiste en que este procedimiento quirúrgico debe reservarse para pacientes en quienes ha fracasado el tratamiento médico.

SYNOPSIS

Gastro-duodenal jejunal transposition was carried out in ten patients for treatment of post-gastrectomy syndrom. The details of the operations varied according to the operative findings and to the primary procedure. This surgical treatment should be reserved for patients proved refractory to medical treatment.

REFERENCIAS:

1. Restrepo, J.E., y Arango, F.: La interposición yeyunal en el tratamiento del síndrome post-gastrectomía. *Antioquia Médica* 16: 575-585, 1966.
2. Sacharow, E.I. y Sacharow, A.E.: Dunndarmplastik bei der Magenresektion. *Zbl. Chir.* 83: 1221-29, 1958.
3. Henley, F.A.: Gastrectomy with rephacement. A preliminary communication. *Brit. J. Surgery.* 40:118-128, 1962.
4. Henley, F.A.: Gastrectomie avec remplacement par le jéjunum. Une étude des suites éloignées (pendant 5 ans) dans la gastrectomie partielle et totale. *Arch. Mal. App. digest.* 46(9): 953-107, 1957.
5. Henley, F.A.: The surgical correction of postgastrectomy syndromes. *Bull. Soc. Internat. Chir.* 120: 53-57, 1961.
6. Hedenstedt, S.: Gastrectomy with jejunal replacement. *Acta Chir. Scand.* 117:297-310, 1959.
7. Hedenstedt, S., and Heijkenskjold, F.: Secondary jejunal transposition for severe dumping following a Billroth I partial gastrectomy. *Acta Chir. Scand* 121: 262, 1961.
8. Hedenstedt, S.: Partial gastrectomy with jejunal transposition and vagotomy. IX Congreso de la Société Internationales de Chirurgie, Dublin, 2-9 Septiembre 1961.
9. Hedenstedt, S.: Experience with gastric resection with transposition of the jejunum and vagotomy. *Acta Chir. Scand.* 125: 518-520, 1963.
10. Hedenstedt, S., Heijkenskjold, F.: Digestion and resorption after gastric resection with transposition of the jejunum. *Acta Chir. Scand* 125:520-521, 1963.
11. Hedenstedt, S., Liljedahl, O., and Mattson, O.: Motility of the gastrointestinal tract after partial gastrectomy with special reference to operations with jejunal transposition a cineradiographic study. *Acta. Chir. Scand.* 121:448,1964.
12. Hedenstedt, S.: Secondary jejunal transposition as a therapeutic method for severe dumping after BI, BII and total gastrectomy. *Acta Chir. Scand. Suppl.* 332: 92-94, 1965.
13. Hedenstedt, S.: Jejunal transposition as a routine method in stomach surgery. To be published in *Acta. Chir. Scand.*

EVALUACION CLINICA DE UN NUEVO DERIVADO DEL ACIDO -6-AMINO-PENICILINICO - (BL - P 804) +

** Dr. Hernando Rocha Posada

Introducción

Nadie deja de reconocer que los compuestos antimicrobianos han proporcionado un extraordinario bien a la humanidad desde su descubrimiento. Su aplicación en la práctica, constituye uno de los mayores logros de la Medicina en los últimos treinta años y han venido a cambiar radicalmente la situación en las enfermedades microbianas. Muchas de las infecciones graves, anteriormente fatales, son en la actualidad inofensivas o han desaparecido. Un análisis de mortalidad, de la era pre-antibiótica, demuestra que la neumonía constituía el 20% de las autopsias; en 1955, las muertes por éste mismo proceso era inferior al 4%. Algo similar ha ocurrido con las meningitis, las endocarditis, las peritonitis, infecciones quirúrgicas graves, etc.

El advenimiento de la penicilina fue uno de los mayores acontecimientos terapéuticos. Sin embargo, sus indicaciones se vieron limitadas por el espectro relativamente reducido de su actividad antibacteriana. De ahí la entusiasta bienvenida que tuvieron otros antibióticos, de es-

+ Trabajo realizado en la Unidad de Patología Infecciosa. Sección de Medicina. U. Nal. Hospital San Juan de Dios, Bogotá, Colombia. Sustentado con "GRANT" de los Laboratorios Bristol - Inc. Syracuse, New York, EE. UU.

** Profesor Asistente de Medicina. Director de la Unidad.

pectro reducido como la estreptomycin, que podían combinarse con la penicilina así como los de amplio espectro disponibles en la actualidad.

A partir de 1959 han sido numerosos los fármacos biosintéticos preparados a partir del ácido 6-amino-penicilínico.

Sin embargo, algunos de ellos sólo han sido estudiados experimentalmente (3). La mayoría de las penicilinas sintéticas tienen un espectro reducido, casi específico, dirigido contra el Estafilococo productor de penicilinas (2-8) y secundariamente contra otros cocos.

Fue la alpha-amino-benzyl-penicilina (rotulada como Pembritin) la primera penicilina activa contra un buen número de microorganismos gram negativos (a excepción de la *Klebsiella Aerobacter* y *Pseudomonas aeruginosa*) y la mayoría de los cocos gram positivos, exceptuando el estafilococo productor de penicilinas (15). Con posterioridad se ha utilizado satisfactoriamente otra penicilina de amplio espectro, la D (-) alpha-amino-benzyl-penicilina o Ampicilina (rotulada comercialmente como Pentrexyl) para administración oral. Un nuevo preparado sintético, íntimamente relacionado a ésta última, se somete en el momento a experimentación humana. Se trata del 6(2-2-dimethyl-5-oxo-phenyl-1-imidazolidinyl) ácido-penicilínico, rotulado científicamente como Hetacilina (BL-P804). Es de amplio espectro y para administración oral o parenteral. El presente trabajo constituye precisamente la primera evaluación clínica del medicamento llevada a cabo en Colombia.

Materiales y Métodos

Treinta pacientes adultos (25 mujeres y 5 hombres), con infección crónica o aguda del tracto urinario (pielonefritis) debidamente seleccionados, fueron sometidos a tratamiento con Hetacilina (BL-P-804)*. Permanecieron hospitalizados en la Sección de Medicina Interna del Hospital San Juan de Dios de Bogotá 17 de ellos y los restantes fueron asistentes al Consultorio Externo.

Previamente a la iniciación del tratamiento se demostró infección urinaria mediante recuento de colonias por el método de las diluciones. A todos aquellos que mostraron 100.000 o más bacterias por cc. de orina, se les practicó estudio hematológico, (hematocrito, hemoglobina, recuento de glóbulos blancos, fórmula diferencial y recuento de plaquetas), pruebas funcionales del hígado (transaminasa oxalacética y pirúvica, turbidez del timol y fosfatasa alcalina), parcial y sedimento urinario, nitrógeno uréico y creatinina plasmática.

* Suministrada por los Laboratorios Bristol. New York. EE. UU.

Fueron descartados aquellos casos con insuficiencia renal y/o con alteraciones anatómicas del tracto urinario, así como los que tenían sonda a permanencia, para lograr una satisfactoria evaluación del medicamento.

La dosis administrada fue de 750 mgs. por día (una cápsula de 250 mgs. cada 8 horas), durante diez días. Control bacteriológico, hematológico, de pruebas funcionales y de orina, se realizó al 5º, 10º y 20º de iniciado el tratamiento. Ninguna otra medicación antibacteriana fue administrada durante el período de observación. Las cepas bacterianas primarias aisladas e identificadas de acuerdo a los procedimientos recomendados por Adwing y Edwards, se sometieron a pruebas de sensibilidad por el método de difusión en agar, con discos de Hetacilina (10-mgs), Penicilina G. (discos de 10 U.), Tetraciclina (discos de 30 mcgs.) y Cloranfenicol (discos de 30 mcgs.). Una cuidadosa evaluación clínica fue realizada en protocolos especiales, en los cuales se consignaron datos evolutivos y comentarios sobre cada caso en particular.

Resultados

La condición clínica de todos los pacientes fue satisfactoria durante todo el período de observación. En 27 de ellos la infección era crónica y en tres aguda. Como enfermedad asociada a su condición renal, que pudiese incidir sobre el resultado final del tratamiento, se observó una diabetes mellitus. Este caso respondió satisfactoriamente al antibiótico.

CUADRO Nº 1

PREVALENCIA DE CEPAS BACTERIANAS

Germen	Exitos	Fracasos	Total
E. coli	13	7	20
P. mirábilis	4	0	4
Paracoli	2	0	2
E. intermedium	1	1	2
Klebsiella - Aerobacter	—	1	1
E. freundii	—	1	1
P. morgani	—	1	1
T O T A L	20	11	31

Un control efectivo de la bacteriuria se logró en 19 de los pacientes observados (63,3%). Los resultados se refieren como "éxito o fracaso" simplemente, debido al hecho de que la mayoría padecían una infección crónica, forma clínica ésta en la cual sólo después de una observación prolongada, de por lo menos dos años, es posible concluir sobre la curación. La evaluación de la droga tuvo entonces, como fin primordial, el conocer su capacidad para controlar la bacteriuria crónica.

Las infecciones fueron producidas por un gérmen en su casi totalidad (29 casos) y sólo una era causada por dos gérmenes conjuntamente. Los patógenos primarios aislados (cuadro N° 1), fueron todos gram negativos, del grupo de las enterobacterias, con predominio franco de cepas de *Escherichia coli* y del grupo *Proteus*. Los controles bacteriológicos obtenidos de pacientes que no respondieron al tratamiento, demostraron persistencia del patógeno original en cinco de ellos, cambio por uno o más patógenos en dos y reemplazo por otro(s) en cuatro. Estos cambios en la flora del tracto urinario, son los corrientes y están dentro de las posibilidades observadas por nosotros en trabajos anteriores y en los reportados en otras partes del mundo.

CUADRO N° 2

ANTIBIOTICO	EXITOS		FRACASOS		TOTAL	
	Resist.	Sens.	Resist.	Sens.	Resist.	Sens.
Hetacilina (10)	4	12	5	4	9	16 (64%)
Penicilina (10)	14	2	8	1	22 (88%)	3
Tetraciclina (30)	12	4	8	1	20 (80%)	5
Cloranfenicol (30)	12	4	7	2	19 (76%)	6

Las pruebas de sensibilidad antibiótica realizadas (cuadro N° 2), mostraron 64% de susceptibilidad a la Hetacilina y elevada resistencia a la Penicilina (88%), como era de preveer en tratándose de enterobacterias, a la Tetraciclina (80%) y al Cloranfenicol (76%). Un número semejante de cepas resistentes correspondieron a éxitos y a fracasos, lo cual dice de la falta de correlación entre el resultado del antibiograma y la evolución terapéutica. Comparando la sensibilidad bacteriana a la Hetacilina y a la Tetraciclina, es interesante anotar que más

de la mitad (52%) de las bacterias eran sensibles a la primera y resistentes a la segunda y sólo ocasionalmente (8%) se comportaban de manera inversa. De la comparación con Cloranfenicol, resultaron cifras más o menos similares para estas dos eventualidades (48 y 8% respectivamente). La resistencia se observó fundamentalmente con *Escherichia coli*, pero debido al predominio de esta bacteria, no es posible hacer ninguna afirmación. Considero importante anotar que de cinco cepas de *Proteus*, sólo una fue resistente y las cuatro restantes sensibles correspondieron a casos éxitosamente tratados, lo que no deja de tener importancia, ya que es de todos conocido que las infecciones por éste germen son difíciles de erradicar.

CUADRO N° 3

ANORMALIDADES DEMOSTRADAS EN LAS PRUEBAS DE LABORATORIO PRACTICADAS A 29 PACIENTES (COMPARATIVA ENTRE LA CIFRA DEMOSTRADA EN EL PRE-TRATAMIENTO Y LA MAS ALTE OBTENIDA EN CUALESQUIERA DE LOS TRES CONTROLES)

ESTUDIO DE LABORATORIO	ELEVACION							
	Dentro de cifras normales				Por encima de cifras normales			
	1-5	5-10	10-20	+ 20	1-5	5-10	10-20	+ 20
T. Timol (N: 0-4,7 U.)	1	—	—	—	6	2	—	—
F. Alcalina (N: 4-13 U. King. A)	3	2	1	—	1	—	—	—
G O T S (N: 0-40 U.)	1	1	3	1	1	—	1	—
G P T S (N: 0-45 U.)	—	1	2	—	—	—	—	1
N. uréico (N: 8-15 mg%)	—	1	—	—	1	—	1	1

Hematológicas: Descenso notorio en las plaquetas sin manifestaciones clínicas (395.000 a 147.000): 1 caso.

Sedimento Urinario: en 1 caso aparición de cilindros hialinos, hemáticos y granulados al 5º y persistencia al 20º.
Otro caso aparición de cilindros hialinos y granulados al 10º de tratamiento pero desaparición posteriormente.

Creatinina: En tres casos se notó elevación entre 0.50 mg% y 0.90 mg%.

Algunas anormalidades en las pruebas de laboratorio fue posible detectar. Estas se han evaluado comparando las cifras obtenidas en el estudio pre-tratamiento y cualesquiera de las halladas en los controles. Se relatan como elevación dentro de los títulos considerados normales y como elevación por encima de la cifra normal (cuadro N^o 3). Los cambios más significativos se presentaron en la Turbides del Timol, en la cual, la mayoría de las anormalidades, se situaron por encima de las cifras normales (elevación de hasta 10 U.). Por el contrario, la Fosfatasa Alcalina mostró cambios pero dentro de las cifras normales. Algo semejante ocurrió con las transaminasas (GOTS y GPTS). El nitrógeno uréico mostró elevación por encima de lo normal en tres casos, al igual que la creatinina. Anomalías del sedimento urinario se observaron en dos casos: en el primero aparecieron cilindros hialinos, granulados y hemáticos al 5^o día de tratamiento y persistieron hasta el 20^o día; en el segundo, aparecieron cilindros hialinos y granulados al 10^o día de tratamiento, los cuales desaparecieron antes de finalizar la observación clínica. Finalmente, se observó un notorio descenso de las plaquetas en un caso, sin manifestaciones clínicas (395.000 a 145.000 por ML.). Ningún efecto secundario de intolerancia o toxicidad clínica fue observado.

Comentarios.

La Hetacilina es el único derivado del 6-ácido-penicilínico en el cual el grupo 6-amino es parte de un anillo imidazolínicico (4). Es preparada mediante reacción de acetona con el 6-D (-) (aminophenyl-acetamido-ácido-penicilínico) conocido como Ampicilina (4-21). En el organismo se hidroliza a Ampicilina. No es destruída por el ácido del medio gástrico, pero sí por la beta-lactamasa o penicilinasas (2), lo cual la hace inefectiva frente a estafilococos y otras bacterias productoras de esta enzima. Luego de su administración oral, es absorbida satisfactoriamente por el tracto gastrointestinal, produciendo altos niveles en la sangre y en la orina (18). En ratas se ha demostrado que las concentraciones son elevadas en bilis, hígado, riñón y plasma. En el hombre los niveles en bilis son cuatro veces superiores a los plasmáticos (18). Luego de administrar oralmente 250 mgs., la excreción urinaria es del 27% en las primeras 4 horas (318 mcgs./ML.) y de 38% en las primeras ocho (501 mcgs./ML.), muy semejante al obtenido luego de la ingestión de 250 mgs. de Ampicilina (29 y 40% respectivamente). Ahora bien, la máxima concentración hemática (1,28 mcgs./ML.) se observa entre las dos y las tres horas de haber recibido 250 mgs. orales, persistiendo ni-

veles significativos aún a las ocho horas, que son más sostenidos que los logrados con penicilinas G. y V.

El espectro antibacteriano "in vitro" es idéntico a la Ampicilina y probablemente su actividad "in vivo" se deba a éste, su producto de hidrólisis (21). Estudios comparativos entre estas dos penicilinas sintéticas (22), han mostrado una mejor absorción intestinal, niveles plasmáticos ligeramente más elevados, y mayor resistencia a la destrucción por el hígado por parte de la Hetacilina. El "clearance" renal es semejante. Su actividad bactericida es amplia frente a gérmenes gram positivos y gram negativos (17): estreptococo hemolítico, enterococo, estafilococo penicilino-sensible, Neumococo, *Hemophylus influenzae*, varias especies de neisserias, cepas de *Escherichia Coli*, *Klebsiella Aerobacter*, *Alcaligenes fecalis*, *Salmonellas*, *Shigellas*, *Clostridias* y *Entamoeba histolítica*. Scioli y Giusti (18) trataron 42 pacientes con fiebre tifoidea con dosis de 2, 4 y 6 gs. de Hetacilina durante doce días, obteniendo buenos resultados en el 91.3%. Las cepas aisladas se mostraron, en su casi totalidad, sensibles al antibiótico. Howard y Beca (6), estudiando la susceptibilidad de algunas enterobacterias a la Hetacilina, las encontraron sensibles entre un 56 y un 64%. El estudio se hizo con un total de 61 cepas de *Escherichia coli*, 6 de *Proteus*, 4 de *Salmonella typhosa*, 4 de *Klebsiella Aerobacter*, 2 de *Shigella flexneri*, 1 de *Pseudomonas aeruginosa* y 1 de *Escherichia freundii*. Susceptibilidad similar a la anotada, la observaron con Kanamicina (61%), Polimixina (58%) y Cefalotina (63%). Cifras superiores las hallaron con Furazolidona (72%) y Acido nalidíxico (69%); escasa susceptibilidad mostraron al Cloranfenicol (50%), Tetraciclina (36%), Estreptomocina (27%), Sulfonamidas (16%) y Ampicilina (40%). Respecto de esta última, que como se ha dicho, es el producto de hidrólisis de la Hetacilina y posiblemente como tal ejerce su actividad terapéutica, en la Unidad, hemos tenido la oportunidad de realizar (con Ampicilina) pruebas de difusión en agar frente a 797 cepas, en su mayoría enterobacterias. La sensibilidad promedio lograda fue de 48,05%, similar a la relatada por otros autores. La susceptibilidad parcial para cada especie bacteriana se halla consignada en el cuadro N° 4.

De las cepas aisladas de las vías urinarias en el presente estudio un 64% se mostraron sensibles a la Hetacilina, cifra ésta similar a la reportada por otros autores (6) y muy diferente del 100% reportado por Beneain Pinto y Florez en Venezuela (1).

Es importante tratándose de una penicilina de acción contra bacilos gram negativos, por lo común enterobacterias, tener en cuenta que

puede ser hidrolizada por la penicilinasa producida por estas (8-9-16-20). Frente a *Pseudomonas aeruginosa* (5), la hidrólisis fue casi imperceptible por la penicilinasa producida por esta especie. Sabemos que algunas cepas de *E. coli* así como ciertas bacterias del grupo tifoideo también la producen.

CUADRO N° 4

SENSIBILIDAD DE 795 CEPAS A LA AMPICILINA METODO DE DIFUSION EN AGAR.

G E R M E N	N°	Susceptibilidad Antibiótica	
		Sensible	%
<i>E. coli</i>	323	222	68.7
<i>Paracoli</i>	62	37	59.6
<i>P. mirábilis</i>	109	52	47.6
<i>P. morgani</i>	18	8	44.4
<i>P. rettgeri</i>	17	6	35.3
<i>E. intermedium</i>	62	19	30.6
<i>K. Aerobacter</i>	100	25	25.0
<i>P. vulgaris</i>	17	4	23.5
<i>E. freundii</i>	34	6	17.6
<i>Alcal. fecalis</i>	17	3	17.6
<i>P. Aeruginosa</i>	38	0	0.0
T O T A L	797	382	48.05

Los resultados clínicos obtenidos en el presente estudio, son muy satisfactorios si se tiene en cuenta que la mayoría de los casos eran formas crónicas de infección, lo cual conlleva siempre muchas dificultades para lograr la erradicación de la bacteriuria. Superan a los obtenidos con otras medicaciones antibacterianas (11, 12, 13 y 14). Seika, Yamji y Ahara (19), trataron 26 pacientes con infección baja de tracto urinario, producida fundamentalmente por *Escherichia coli*. El 62.5% de éxitos, es comparable al reportado en este estudio. Benain Pinto y Florez (1), trataron 33 casos de pielonefritis y 4 de cistitis, producidas por *E. coli*, *Aerobacter*, *Proteus* y *Paracoli*, con un 85% de casos exitosos. Esta cifra excede la nuestra, posiblemente por haber tratado mayor número de formas agudas, las cuales responden favorablemente casi en su totalidad.

Varias observaciones clínicas con el medicamento han sido realizadas, las cuales totalizaban, hasta Junio de 1966, 620 casos entre infecciones de los tejidos profundos, del tracto respiratorio alto y bajo del aparato urinario, septicemias, endocarditis, etc. Del total de casos, 580 (93.5%) respondieron favorablemente. Ahora bien, en ese seleccionado grupo de pacientes, ha sido posible hacer observaciones sobre las alteraciones producidas por el antibiótico en las distintas funciones orgánicas. Si bien no son posibles de una evaluación exacta, por haber sido practicados en laboratorios distintos, con diferentes patrones, técnicas, etc., sí dan una idea de la posible toxicidad tisular del medicamento. Se han observado modificaciones fundamentalmente en la prueba de Turbidez del Timol, Fosfatasa alcalina y Transaminasa oxalacética sérica. Las anormalidades observadas en los casos que estudiamos, precisamente se vieron en las pruebas funcionales del hígado (cuadro N^o 3), primordialmente en la Turbidez del Timol, la cual se presentó aumentada sobre las cifras normales en 8 pacientes. Anormalidades pasajeras se notaron en los niveles de nitrógeno uréico y creatinina de tres pacientes, así como el descenso, en un caso, del número de plaquetas. Cilindruria mixta apareció en dos pacientes, al 5^o y 10^o día de iniciada la terapia. En uno desapareció prontamente y persistía aún al 20^o día en el otro. Considero de escasa importancia estos cambios en el laboratorio ya que fueron pasajeros. Scioli y Giusti (18), no observaron cambios en la química sanguínea, pruebas funcionales hepáticas, ni en la orina, a pesar de usar dosis de 6 grs. por día durante 12 días. Se han relatado rash morbiliformes, exantemas pruriginosos, descamación de la lengua, náuseas, malestar y traspiración por algunos autores (1, 18). Ninguna manifestación de las anotadas fueron observadas en la presente experiencia.

RESUMEN

Se evaluó, clínica y bacteriológicamente, un derivado sintético penicilínico en infecciones, preferentemente crónicas, del tracto urinario (pielonefritis). El preparado oral fue administrado en cápsulas de 250 mgs. cada 8 horas durante 10 días. Mediante estudios bacteriológicos de orina se valoró su capacidad para controlar la bacteriuria crónica, lo cual se logró en 19 pacientes (63.3%), de 30 observados.

La bacteria predominante en los cultivos fue la *Escherichia coli*. La sensibilidad antibiótica, realizada por el método de difusión en agar, demostró un elevado porcentaje de sensibilidad a la Hetacilina y un alto grado de resistencia de la Penicilina, Tetraciclina y Cloranfenicol

frente a las enterobacterias aisladas. Los exámenes de laboratorio practicados, antes durante y después del tratamiento, mostraron elevaciones de poca importancia en las cifras de turbidez de timol, GOTS y fosfatasa alcalina.

SYNOPSIS

Synthetic derivative de Peinicillin was evaluated clinically and bacteriologically in infections, preferentially chronic, of the urinary tract (pyelonephritis). The oral preparation was administered in capsules of 250 mg. every 8 hours during 10 days. Its capacity to control chronic bacteriuria, was estimated by means of bacteriological studies of the urine and was found in 19 (63.3%) of 30 patients observed.

The predominant bacteria in the cultures was the *Escherichia coli*. The antibiotic sensitivity, investigated by the agar diffusion method, demonstrated a high porcentaje of sensitivity to Hetacillin and one elevates rate of resistance to Penicillin, Tetracycline and Chloramphenicol, from the isolated enteric organism. The laboratory studies performed before, during and after the treatment, revealed elevations of little importance in the values of thymol turbidity test, GOTS and alkaline phosphatase.

REFERENCIAS

- 1 Benain, P. H. and Florez, M. E. J.: "Clinical use of Hetacillin. Report a 47 patients treated". Hospital of the University of Caracas (en prensa) 1966.
- 2 Bunn, P. A., Milicich, S. and Lunn, J. S.: "Pharmacological Properties of Hetacillin in the Human". Antimicrobiol. Agents and Chemotherapy, 1965.
- 3 Gourevitch, A., Hunt, G. A. Luttinger, J. R., Cormack, C. C. and Lein, J.: "Activity of a phenoxyalkyl-penicillins against sensitive and resistant Staphylococci". Proc. Soc. Exp. Biol. and Med., 107: 455, 1961.
- 4 Hardcastle, G. A., Johnson, D. A. and Panetta, C. A.: "The preparation and structure of Hetacillin". J. of Org. Chemistry, 31: 897, 1966.
- 5 Henry, R. J. and Housewright, R. D.: "Studies on penicillinase. II. Manometric method of assaying penicillinase and penicillin kinetics of the penicillin-penicillinase reaction and the effects of inhibitors of penicillinase". J. Biol. Chem., 167: 559, 1947.
- 6 Howard, J. E. y Beca J. P.: "Evaluación Clínica de la Hetacilina en la diarrea aguda de niños desnutridos". Hospital Infantil Calvo Mackenna. Santiago, Chile. (en prensa) 1966.
- 7 Morita, S. and Tarumizu, A.: "Clinical results obtained with Dicloxacillin and Hetacillin". The J. of Antib. Scr. B. XIX, 5: 402, Oct., 1966.
- 8 Percival, A., Brumfitt, W. and Louvois, J. de: "The role of penicillinase in determining natural and acquired resistance of gram-negative bacteria to penicillins". J. Gen. Microbiol., 32: 77, 1963.
- 9 Pollock, M. R.: "Penicillinase adaptation in *Bacillus cereus*: an analysis of three phases in the response of logarithmically growing cultures to induction of penicillinase formation by penicillin". Brith. J. Exp. Path., 33: 587, 1952.

- 10 Rocha, P. H.: "La 5 Methyl - 3 phenyl - 4 isoxazolyl - penicilina, en infecciones producidas por *Estafilococo* productor de penicilinas". Rev. Fac. Med. Bogotá, 32 (3): 85, Julio - Sep., 1966.
- 11 Rocha, P. H.: "Empleo de la 6-Metileno-hidroxitetraciclina (Metacilina) en infecciones crónicas del tracto urinario". Rev. Fac. Med., Bogotá, Col., 34 (3): 81, Julio - Sep., 1966.
- 12 Rocha, P. H.: "Uso de Cloranfenicol en infecciones crónicas del tracto urinario". Rev. Fac. Med., Bogotá, Col., 34 (4): 149, Oct. - Dic., 1966.
- 13 Rocha, P. H., Saravia, G. J., Argüello M. y Cortés, B. E.: "Experiencia clínica. Kanamicina a dosis bajas en infecciones del tracto urinario". Rev. Fac. Med., Bogotá, Col., 34 (4): 143, Oct. - Dic., 1966.
- 14 Rocha, P. H., Saravia, G. J., Gutiérrez, A. G., Henao, M., Leuro, F. E. y Otálora de R. C.: "Experiencia clínica con Doxilina en infecciones bacterianas del tracto urogenital, piel y aparato respiratorio" Presentado al Simposio Internacional: Nuevo recurso en Antibioticoterapia. Doxicilina. Buenos Aires (Arg.) Junio, 1967. (en prensa).
- 15 Ross, S., Lovien, E. W., Zarembo, E. A., Burgeois, L. and Puig, J. R.: "Alpha-aminobenzyl-penicillin: New broad spectrum-antibiotic" J.A.M.A., 182: 238, 1963.
- 16 Sabath, L. D. and Finland, M.: "Resistance of Penicillins and Cephalosporins to Beta-Lactamases from Gram negative bacilli. Some correlations with antibacterial activity". Thoradike Mem. Laboratory. Second and Fourth (Harvard) Medical Serives Boston City. Hospital Masachusetts (en prensa) 1966.
- 17 Sanna, Von A., Ambrosoli, G. und Lazzarini, L.: "Hetacillin". ARZNEIMITTEL FORSCHUNG, 17: 399, 1967.
- 18 Scioli, C. and Giusti, G.: "Hetacillin in the treatment of Typhoid fever". Clin. Medic., 74: 68. April, 1967.
- 19 Seika, K., Yamaji, K. and Ahara, M.: "Clinical application of Hetacillin in gynecological field". The J. of Antib. SER. B. XIX 5: 358, Oct., 1966.
- 20 Sutherland, R.: "The nature of the insensitivity of gram-negative bacteria towards penicillins". J. Gen. Microbiol, 34: 85, 1964.
- 21 Sutherland, R. and Robinson, O. P. W.: "Laboratory and Pharmacological studies in man with Hetacillin and Ampicillin". Brith. Med. J., 2: 804, 1967.
- 22 Tuano, S. B., Johnson, L. D., Brodie, J. L. and Kirby, W. M. M.: "Comparative blood levels of Hetacillin, Ampicillin and Penicillin G." New Eng. J. of Med., 275: 635, Sep. 22, 1966.

LIPOMA DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

Presentación de cinco casos.

- * Dr. Gabriel Toro G.
- ** Dr. Darío Cadena Rey
- *** Dra. Gladys de Toro

El lipoma del sistema nervioso central no es frecuente. Baker y Adams en 1.938 (1) encuentran 80 casos informados y Bednar en 1.960 (2) en su monografía de tumores del S. N. hace referencia a 100 casos, 75 intracraneanos y 25 del canal espinal. En trabajos más recientes (3, 4, 5, 6, 7, 8) se ve cómo el número de casos informados aumenta lentamente, aunque la cifra total permanece baja.

En esta publicación se presentan 5 casos de lipoma del S. N. C., provenientes del archivo del Departamento de Patología del Hospital Universitario San Juan de Dios, de Bogotá, entre los años 1.954 y 1.967. En estos 13 años se revisaron 7.000 autopsias y 50.000 casos quirúrgicos.

En nuestra breve revisión bibliográfica no encontramos ningún trabajo Nacional sobre el tema.

-
- * Profesor de Patología. Facultad de Medicina. Colegio Mayor de N. S. del Rosario. Hospital San José. Bogotá, Colombia.
 - ** Residente 3º año de Patología. Facultad de Medicina. Colegio Mayor de N. S. del Rosario. Bogotá, Colombia.
 - *** Instructor Asociado de Patología. Facultad de Medicina. Universidad Nacional. Bogotá, Colombia.

Presentación de casos.

CASO 1.- H. C. N° 195.431, A-236-59. Mujer de 35 años, fue sometida a gastrectomía total por úlcera péptica gástrica, y murió por complicación de esta cirugía. En ningún momento se observaron signos neurológicos.

En la autopsia del sistema nervioso, lo único que llamó la atención fue una masa amarillenta irregularmente piramidal, de 12 mm. de altura, cubierta por una cápsula fibrosa muy delgada, casi transparente, cuya base se apoyaba contra el lado izquierdo del primer segmento espinal (foto N° 1). El corte histológico mostró un lipoma típico.

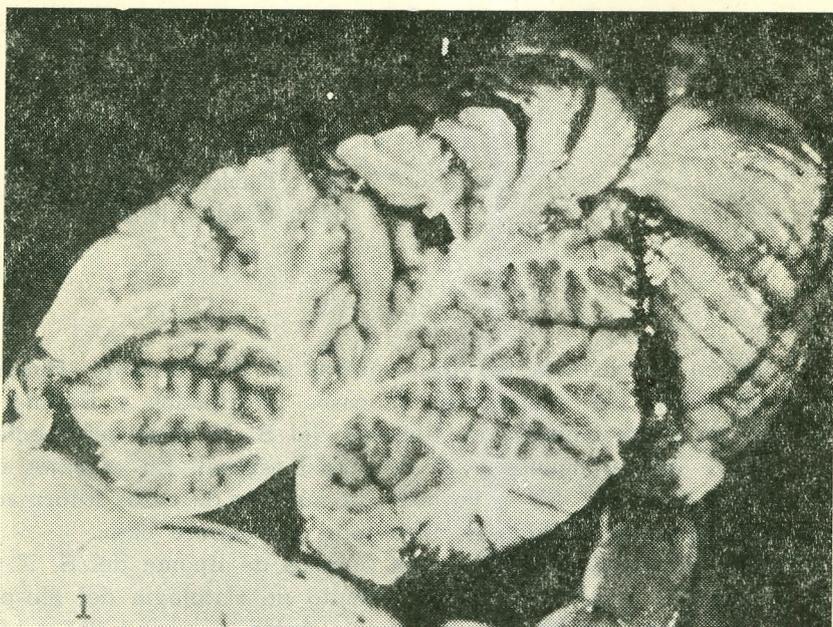


FOTO N° 1 - Se observa un lipoma de 12 milímetros de diámetro máximo en relación con el primer segmento cervical.

CASO 2.- H. C. N° 239.089, A-378-60. Hombre de 55 años que fallece al décimo día de su hospitalización por un proceso desmielinizante agudo bulbo-medular con cuadriparesia y finalmente broncoaspiración.

El estudio del S. N. C. mostró una formación ovoide y aplanada de 1.5 cms. al lado izquierdo del primer segmento espinal, que macro y microscópicamente era un lipoma típico (foto N^o 2). Es posible afirmar en este caso donde la historia fue esencialmente neurológica, que ninguno de los síntomas estaba relacionado con la pequeña lesión lipomatosa.



FOTO N^o 2 - Se reconoce un lipoma bien encapsulado que mide 15 milímetros y que se apoya contra el primer segmento cervical.

CASO 3.- H. C. N^o 344.282, A-479-64. Hombre de 43 años de edad muerto de enfermedad renal crónica, que no presentó en ningún momento signos neurológicos.

La autopsia reveló además la presencia de una masa alargada de 2.5 cms. en sentido antero-posterior, 1 cm. en sentido trasversal y 0.8 cms. en sentido vertical, que descansaba sobre la porción media del cuerpo calloso, en una posición equidistante entre la rodilla y el rostro de esta estructura. (foto N^o 3). Macroscópicamente y al estudio histológico la lesión era un típico lipoma. No existía malformación asociada del cuerpo calloso ni de ninguna otra estructura cerebral.



FOTO Nº 5 - Muestra muy objetivamente la íntima relación de este pequeño lipoma con el VIII nervio craneano derecho.

Discusión.

A pesar de que el lipoma del S. N. C. fue una de las primeras lesiones expansivas craneo-espinales descritas, su origen ontogénico permanece por esclarecer. La mayoría de los autores de acuerdo con Was-

serman (citado por Bednar, 2) lo consideran originado en las paredes vasculares (1, 7, 8, 9, 11, 18, 19, 22, y 25). Nuestro Caso 4, donde el lipoma tenía un origen tan obvio en la arteria basilar, favorece sin duda esta teoría.

Nuestro Caso 5, donde el tumor prácticamente se confunde con el VIII nervio craneano induce a otras consideraciones. La presencia de zonas lipomatosas en los tumores del VIII par craneano es un hecho corriente. Sin embargo nuestro Caso 5 representa un verdadero lipoma del VIII par, como los descritos por Skorpil (9). Esta localización permite suponer un origen no vascular del lipoma del sistema nervioso, que debe tenerse en cuenta también para explicar el origen de los lipomas leptomeníngeos originados en zonas donde los vasos son pequeños y escasos. Por esta razón el lipoma pial y otros lipomas que aparecen donde normalmente no hay grasa, son considerados como malformaciones congénitas (7, 8, 9, 10, 11 y 12) que según Jedlicka se definen desde el final del primer mes de la vida embrionaria. Virchow consideraba el lipoma como proveniente del crecimiento hiperplástico de células normalmente presentes en la pia y en este sentido vale la pena recordar que Fleming considera la célula grasa como un elemento joven del tejido conjuntivo cuya única diferencia radica en el citoplasma, que se llena de grasas neutras. Todavía hay otros autores que prefieren considerar el lipoma más bien como una metaplasia de restos embrionarios, ecto o mesodérmicos, que quedan cuando se diferencia el tubo neural, que como se sabe se cierra aproximadamente el día 19 del embrión.

Es un hecho muy conocido que la variedad de meningioma lipomatoso de Cushing y Eisenhart tiene una semejanza tal con el lipoma que se hace necesario revisar varios campos microscópicos para encontrar los elementos que deben dar el verdadero nombre al tumor. Uno de nosotros (G. T.) en un trabajo no publicado que incluye 79 lesiones originadas en la célula de Schwann (neurofibromatosis, neurinoma de par craneano, neurinoma y neurofibroma periférico único o múltiple) encontró que es muy alto el porcentaje de estas lesiones que muestran áreas extensas de tejido graso.

Microscópicamente se han descrito los lipomas puros únicos o múltiples como la llamada Lipomatosis Leptomeníngea descrita por Skorpil, donde el tejido graso es perivascular; el angioliipoma cuando contiene abundante componente vascular; el osteoliipoma con zonas de calcificación y presencia de tejido osteoide y por último lipomas que presentan en su cápsula acúmulos de células no distinguibles de las de Schwann.

Nuestros casos 1-2-3 son lipomas puros, prácticamente sin ningún otro componente histológico. El Caso 4 tiene en el sitio en que el pedículo se confunde con la pared vascular, escasas fibras de reticulina y el Caso 5 del lipoma del acústico muestra en la periferia del tumor una que otra célula como las de Schwann.

Las siguientes series dan idea de la frecuencia del lipoma y de su relación con otros tumores intracraneanos: Vonderahe y Niemer (25) en su revisión de 5.000 autopsias en 1.944, encontraron 4 lipomas; Bednar (2) encontró 6 (4 intracraneanos y 2 espinales) en 50.403 autopsias y nosotros revisamos 7.000 autopsias y 50.000 casos quirúrgicos. En la serie de Zimmermann, Netsky y Davidoff (12) de 758 tumores intracraneanos del Hospital de New Haven se encontraron 3 lipomas. Los 6 casos de Bednar fueron vistos en 216 tumores endocraneanos. Cushing en 2.209 neoplasias endocraneanas no encontró ningún lipoma y Zülch (27) en la serie de 6.000 tumores de los que tabuló su porcentaje, encontró apenas 4 lipomas. Nuestros 5 Casos fueron vistos en 310 lesiones expansivas endocraneanas primarias.

Hay unos pocos casos de lipoma del S. N. C. descritos en niños (3, 4 y 13). La ausencia de manifestaciones neurológicas es la regla en casi todos los informes, excepto claro está cuando el lipoma logra producir compresión como ocurre en su localización intraespinal con manifestaciones clínicas según la localización (3, 4, 5, 7, 12, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22 y 23).

Hasta 1.964 había 6 casos descritos de lipoma intracerebral (10, 24).

En muchos trabajos se pone de presente la asociación del lipoma con malformaciones del cuerpo calloso (1, 7, 9, 10, 12, 15, 24 y 25), con algunas formas de disrrafia y con malformaciones hipotalámicas.

En trabajos de neuropatología comparada, Feldman (14) cita casos de lipomas en el sistema nervioso central de equinos, vacunos, ovinos, canidos y aves. El mismo autor reportó un caso de lipoma intracerebral en el cerdo.

Resumen.

Se presentan 5 Casos de lipoma del sistema nervioso central provenientes del archivo de autopsias (7.000) y casos quirúrgicos (50.000) del hospital San Juan de Dios de Bogotá, desde 1.954 hasta 1.967.

Se hacen algunas consideraciones sobre la ontogénesis de este tumor y sobre su relación con otros tumores de los nervios craneanos.

Se quiere destacar el Caso 4, de un lipoma pendular adherido por un delgado pedículo a la arteria basilar. Se hace una breve revisión bibliográfica.

SYNOPSIS

Five cases of lipoma of the S. N. C. from the Department of Pathology of the San Juan de Dios University Hospital of Bogotá, are reported.

Some considerations on the ontogenesis of this tumor and its relationship with tumors of the cranial nerves, are made.

We want to call the attention to Case 4, in which the lipoma hanged by an small pedicle from the basilar artery. A brief review of the literature is added.

REFERENCIAS

- 1 Baker A. B. and Adams, J. M.: Lipomatosis of the Central Nervous System. *Am. J. Cancer.* 14: 214-219, 1932.
- 2 Bednar B. a Spol.: Novofvary Ustredni Nervocé soustavy; *Acta Universitatis Carolinae. Medica* 1960. St. 42-43.
- 3 Dubwitz V. et al.: Lipoma of the Cauda Equina: *Arch. Dis. Child.* 40: 207-213, 1965
- 4 Rand R. W. and Rand C. W.: *Intraspinal Tumors of Childhood.* Charles C. Thomas. Springfield Ill, 1960. p. p. 145.
- 5 Rewcastle N. B. and Berry, K.: Neoplasm of the lower Spinal Canal. *Neurology* 14: 608-615, 1964.
- 6 Roller G. J., Pribram F. W.: Lumbosacral Intradural Lipoma and Sacral Agenesis. *Radiology* 84: 507-512, 1965.
- 8 Sloof J. L., Kernoham J. W. and McCarthy C. S.: Primary Intramedullary tumors of the Spinal Cord and Filum Terminale. W. B. Saunders Co. Philadelphia 1964. p. p. 130-133.
- 9 Skorpil F.: *Obecná a Soustavná Pathologie Novotvarů Zdravotnicke Nagladatelstvi v Praze*, 1950, St. 207-216.
- 10 Bailey P. and Bucy B. C.: The origin and Nature of Meningeal Tumors. *Am. J. Cancer.* 15: 228-262, 1931.
- 11 Weil A.: *Textbook of Neuropathology.* 2nd, Ed. Grune & Stratton, 1945. p.p. 249.
- 12 Zimmerman H. M., Netsky M. G. and Davidoff L. M.: *Atlas of Tumors of the Nervous System.* Lea and Febiger, Philadelphia, 1956, p. p. 85.

- 13 Potenza L.: Lipoma del cuerpo calloso en un niño. Arch. Venezolanos Puericul Pediat. 17: 239-242, 1955.
- 14 Feldman W. H. en Willis, R. A.: Pathology of Tumors. Ed. Butterworth Co., London 1953. p. p. 141.
- 15 Alpers B. J.: Clinical Neurology, 4th. Ed. F. H. Davis Co. 1958. p. p. 299.
- 16 Basset R. C.: Neurologic Deficit Associated with Lipomas of the Cauda Equina. Ann. Surg. 131: 109-116, 1950.
- 17 Caram P. C., Scarcelle G. and Carton C. A.: Intradural Lipomas of the Spinal Cord. with Particular Emphasis on the Intramedullary Lipomas. J. Neurosurg. 14: 28-42, 1957.
- 18 Ehni G. J. and Love J. G.: Intraspinial Tumors: report of cases: review of the Literature, and clinical and Pathologic study. Arch. Neurol. & Psychiat. 53: 1-28, 1945.
- 19 List C. F., Hlot J. F. and Everret M.: Lipoma of the corpus callosum. A Clinico Pathologic study. Am. J. Roentgen Rad. Ther. 55: 125-134, 1946.
- 20 Scheinker I. M.: Neurosurgical Pathology, 1th. Ed. Charles C. Thomas. Springfield, Ill., 1948. p. p. 261-262.
- 21 Singewald M. L.: Sacroiliac Lipomata a Often Irrecognized Cause of Low Back Pain. Bull. J. Hopkins Hosp. 118: 492-498, 1966.
- 22 Willis R. A.: Pathology of Tumors. Butterworth & Co. London 1953. p.p. 657-666.
- 23 Zettner A. and Netsky M. G.: Lipomas of the Nervous System: J. Neuropath. Exp. Neurol. 19: 305-309, 1956.
- 24 Ehni G. J. and Adson A.: Lipoma of the Brain, Arch. Neurol. Psychiat. 53: 294-304, 1965.
- 25 Vonderahe A. R. and Niemer W. T. Intracranial Lipoma. 4 cases. J. Neuropath. Experim. Neurol. 3: 344-345, 1945.
- 26 Manganiello L. at. al.: Lipoma of the corpus callosum (case report) J. Neurosurg. 24: 892, 1966.
- 27 Zulch K. G.: Die Hirugeschwulste in Biologischer und Morphologischer Darstellung Dritte Auflage. Johann Ambrosius Barth, Verlag Leipzig. 1958. Z 41.