

ANTIOQUIA MEDICA

VOL. 19 Nro. 7 — 1969 — 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. Jorge Emilio Restrepo G.
Decano de la Facultad

Dr. Antonio Osorio Isaza
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

El Profesor Pedro Nel Cardona C. - A. R. C.....	509
Lucha antituberculosa en Antioquia. Los quinientos primeros pacientes estudiados en el Consultorio de Vías Respiratorias N° 2 de Medellín - Dr. Alejo Cifuentes Sánchez	513
Acción de la Desoxicorticosterona sobre el glucógeno Hepático. - Drs. Evelyn Halpert Z., Santiago Fernández F., Jesús Dapena B., Juan Gonzalo Aristizábal V.	525
Drogas Hipotensoras y Control Renal sobre el agua y electrolitos - Dr. Alejandro Mendoza C.	531
Disfunción cerebral mínima 1 - Dr. Iván Jiménez R., Dra. Lucía Márquez de Gómez, Dr. Ignacio Escobar M.	547
Estimulación eléctrica del corazón por medio de impulsos pares - Dr. J. Marcos Duque G., I. E. Ignacio Escobar M.	575
Avances de Endocrinología - Dr. Arturo Orrego M.	585

EL PROFESOR PEDRO NEL CARDONA C.

Acabamos de entregar a la tierra los despojos mortales del Profesor Pedro Nel Cardona Correa, y justo es que honremos las páginas editoriales de esta revista, con su retrato y que digamos algo sobre su meritoria vida para que las nuevas generaciones conozcan que el esfuerzo sostenido y la lucha sin vacilaciones de cada día, conducen al éxito y que la aplicación de los conocimientos foráneos a nuestro medio y circunstancias son necesarias para el progreso.

Porque no otra cosa fue la vida del Profesor Cardona Correa. De origen humilde, por su capacidad y tesón logró alcanzar una cimera posición en la sociedad y dentro del cuerpo médico. Su labor continua, sin descanso, su mente siempre alerta a cuanto significara progreso y adelante para su ginecología y la universidad, lo llevaron a ocupar distintos cargos desde los cuales sirvió a la universidad y a la patria lealmente y con responsabilidad.

Desde las cátedras de Química Biológica y Fisiología, luego en Patología de la cual fue el pionero, Secretario de la Facultad de Medicina y Su Decano, —Profesor de Ginecología y Cancerología—, Presidente de la Academia de Medicina en dos períodos, primer Presidente del Colegio Colombiano de Cirujanos, Miembro honorario de Academias nacionales y extranjeras. Todas fueron posiciones alcanzadas a base de méritos y trabajos.



Profesor Pedro Nel Cardona Correa
1890 - 1969

Autor de numerosos trabajos científicos, publicaciones en revistas nacionales y extranjeras y asistente a varios congresos internacionales en representación de nuestro país. Su nombre está ligado con lazos indestructibles a la historia de la Ginecología en Antioquia y Colombia.

La Universidad lo honró a su tiempo con la orden del mérito Universitario Francisco Antonio Zea y con la distinción de profesor Emérito, cuando debió retirarse forzosamente para cumplir los reglamentos que lo imponían por su edad, pero no porque hubieran disminuído su celo y actividad, en la cátedra donde estimuló siempre por su buen humor, las finas maneras y su don de gentes que unidos a su caudal científico hacían tan atractivas sus exposiciones.

Su desaparición al llegar casi a la cima de los 80 años, gozando de todas sus facultades y viviendo aún en actividad, enluta la medicina antioqueña, y a su Universidad donde siempre permanecerá su recuerdo como testimonio de lo que pueden el esfuerzo y la voluntad del hombre.

A. R. C.

LUCHA ANTITUBERCULOSA EN ANTIOQUIA

LOS QUINIENTOS PRIMEROS PACIENTES ESTUDIADOS EN EL CONSULTORIO DE VIAS RESPIRATORIAS N° 2 DE MEDELLIN

Dr. Alejo Cifuentes Sánchez

Neumólogo de la Unidad Móvil N° 2 de la Lucha
Antituberculosa. Apartado aéreo 4403. Medellín.

I - INTRODUCCION:

Con miras a tener algunos datos estadísticos, diferentes a los oficiales, de la Campaña Antituberculosa en el Departamento de Antioquia, me he aventurado por los difíciles caminos de los números, para poner a disposición de la crítica médica la labor que se ha venido realizando y que muy pocos conocen.

Desde mi iniciación en los quehaceres de la Campaña (febrero de 1964), me ha sorprendido el poco interés de unos y otros para presentar datos debidamente estudiados, como demostración de la marcha o funcionamiento de los programas, de la bondad o ineficacia de algunas medidas y, en fin, para el propio conocimiento de las labores realizadas. No quiero, ni en ningún momento he pretendido, hacer críticas a profesionales, a labores individuales o de equipos; tan sólo pretendo y eso solo justifica el esfuerzo realizado, que colegas y entidades oficiales del ramo, se enteren de un pequeño aspecto de la Lucha Antituberculosa en el Departamento.



II - MATERIAL Y METODOS:

A fin de encontrar un núcleo verdaderamente representativo de los enfermos pulmonares estudiados por nuestros Dispensarios o Consultorios de Vías Respiratorias, se tomaron las 500 primeras historias elaboradas por el Centro N° 2 de Medellín. Este consultorio fue abierto al público en abril de 1963 y los datos recolectados en el presente trabajo, lo fueron en el lapso transcurrido entre el 15=XI=67 y el 15=I=68, lo que da un período de observación de aproximadamente 56 meses; sin embargo y debido a la destinación primordial que ha tenido este Consultorio (atención de los pacientes de Medellín, especialmente los que habitan el sector suroeste), en el estudio aparecen pacientes inscritos y en diferentes tratamientos desde 1.945. Siempre fueron, estos últimos, trasladados del Consultorio de Vías Respiratorias N° 1.

Al iniciar la recolección de datos el fin principal fue indagar la suerte corrida por los pacientes que, una vez descubiertos, son estudiados y tratados por el Consultorio. Cuando la labor inicial tocó a su fin, me pareció interesante avanzar un poco más en el estudio de dichos datos y elaborar algunos cuadros adicionales que sirvieron para comparar la labor realizada con otras semejantes y las normas mundialmente aceptadas.

III - RESULTADOS:

Han sido agrupados en 10 cuadros que se insertan en este trabajo.

Cuadro N° 1

DISTRIBUCION POR SEXOS

Hombres	240	48%
Mujeres	260	52%
TOTALES	500	100%

IV - COMENTARIOS:

Por facilidad, este capítulo se desarrollará con comentarios a algunos de los cuadros; esto ayudará también a la comprensión de algunos problemas que el autor cree de importancia.

Cuadro N° 2

RESULTADOS

Tuberculosis	300	60.0%
Neumopatías no tuberculosas	19	3.8%
Negativos	135	27.0%
No completaron estudio	46	9.2%
TOTALES	500	100.0%

Salta a la vista el bajo porcentaje de los pacientes que no completaron estudio, ya que en nuestro medio existe la creencia general de que estas cifras llegan o sobrepasan el 50%.

Cuadro N° 3

CLASIFICACION DE LOS PACIENTES TUBERCULOSOS

Forma Infantil	78	26.0%
Forma Mínima	26	8.7%
Forma Moderada	96	32.0%
Forma Avanzada	97	32.3%
Forma Extrapulmonar	2	0.7%
Sin clasificar	1	0.3%
TOTALES	300	100.0%

La clasificación que se tuvo en cuenta fue la del proceso inicial. Las formas extrapulmonares correspondían a una Tuberculosis renal y una ganglionar.

Aunque acorde a otras estadísticas (1-2), es sorprendente el alto porcentaje que muestran las tuberculosis Moderada y Avanzada. Esto no es más que un reflejo del tan mentado subdesarrollo que abarca todo nuestro sistema sanitario y educacional (3); el paciente no busca atención médica sino en etapas muy avanzadas de su enfermedad y las medidas gubernamentales encaminadas al control o, por lo menos, al descubrimiento prematuro de los enfermos, primer eslabón en la Lucha contra la Tuberculosis, son insuficientes y poco eficaces.

En general las cifras son semejantes a las obtenidas por otros autores (4a 5a 8). Llama algo la atención la existencia, a este nivel de casos diagnosticados y tratados como tuberculosis sin la investigación bacteriológica correspondiente (en adultos). Vale la pena recordar aquí algunos conceptos epidemiológicos (4-5-6-7): CASO DE TUBERCULOSIS: "toda persona cuyo diagnóstico se ha comprobado bacteriológicamente"; "el grupo de enfermos (primoinfección, pleuresía, etc.) presumiblemente tuberculosos pero no comprobados bacteriológicamente, deben ser registrados como CASOS SOSPECHOSOS y también sometidos a actividades de control". Lo anterior no sólo justifica sino obliga el estudio bacteriológico en todo paciente sospechoso de sufrir tuberculosis.

Cuadro N° 4

INVESTIGACION BACILOSCOPICA

	INFANTIL		MINIMA		MODERADA		AVANZADA	
		%		%		%		%
Positiva	12	15.4	10	38.5	64	66.7	75	77.3
Negativa	27	34.6	12	46.5	28	29.2	13	13.4
Sin investigar	39	50.0	4	15.0	4	4.1	9	9.3
TOTALES	78	100.0	26	100.0	96	100.0	97	100.0

En la tuberculosis infantil la investigación se hizo en el producto de lavados gástricos. En los adultos en esputo cuando fue posible o en lavado bronquial pidiendo siempre el Examen directo y el Cultivo. Cualquier dato de presencia de B/A/A/R/ se tomó como Positividad.

Hay varios aspectos que comentar: 1) La poca frecuencia de primoinfecciones tuberculosas (en el cuadro Tuberculosis Forma Infantil) antes del primer año de vida y su alta frecuencia en la edad preescolar, datos acordes con la mayoría de las estadísticas (30 - 31). 2) La incidencia bastante significativa de primoinfecciones en la edad escolar, dato que si no está de acuerdo con las estadísticas anotadas y que valdría la pena investigar, pues de llegarse a comprobar su veracidad en estudios más orientados y más extensos, haría cambiar en nuestro medio, algunos aspectos de la Lucha Antituberculosa. 3) La predilección de la tuberculosis, forma adulta en cualquiera de sus estados, por la edad me-

Cuadro N° 5

DISTRIBUCION DE EDADES

Años	-1	1	5	10	15	20	30	40	50	60	70 y
		4	9	14	19	29	39	49	59	69	más
Infantil	3	42	20	22		1					
Mínima			1	1	1	9	9	2	2	1	
Moderada		2	2	3	5	21	35	16	7	5	
Avanzada				1	9	22	27	20	6	10	2
TOTALES	3	44	23	27	15	53	71	38	15	16	2

Edades extremas: Infantil 2 meses y 21 años.
 Mínima 7 años y 70 años.
 Moderada 1 año y 65 años.
 Avanzada 14 años y 88 años.

dia: 3ª, 4ª y aún 5ª décadas de la vida. También esto está de acuerdo con otros datos (11-12-8) y demuestra una vez más, el tremendo impacto económico-social que presenta la tuberculosis.

El último numeral del párrafo anterior y los datos observados en los cuadros Nos. 7 y 9 (Inactivados tan sólo el 60% luego de tratamientos médicos entre 1 y 5 y más años), abren por lo menos dos interrogantes de importancia: a) No se estará achacando a la drogoterapia prolongada lo que algunos han sostenido como "evolución normal de la tuberculosis?". (4 - 8 - 13). No sería posible orientar el tratamiento de muchos de estos pacientes de manera diferente, como lo han ensayado con éxito autores de cuya honradez y habilidad no se puede dudar? (10-14-15 16 - 17 - 18 - 19 - 20 - 21 - 22 - 23). Nótese que los datos del cuadro N° 9 se aumentan de hecho con aquel 10% (cuadro N° 7) de pacientes que luego de 5 años de medicación aún siguen siendo tratados.

Si tenemos en cuenta la legislación actualmente vigente, que impide trabajar o estudiar a un tuberculoso y si ha estado trabajando es retirado a los 18 meses de tratamiento sin ayuda económica alguna, el problema social y económico se ve agravado puesto que entre desempleo, hacinamiento, desnutrición y enfermedad, especialmente infecto-contagiosa como la tuberculosis, existe un círculo vicioso que, entre la ley y los tratamientos prolongados, es cada vez más estrecho en lugar de ser interrumpido.

Cuadro N° 6

TRATAMIENTO

	INH	SM	PAS	Otros	NT	NP	Hosp.	Ciru.	Sin T
Infantil	76	51		1			5		2
Mínima	26	22	4	1		1		1	
Moderada	96	86	31	6	3	9	16	13	
Avanzada	96	94	35	6	1	4	16	10	1
TOTALES	294	253	70	14	4	14	37	24	3
% del total	98	84.3	23.3	4.7	1.3	4.7	12.3	8	1

INH - Isoniacida

SM - Estreptomina

PAS - Acido para aminosalicílico

Otros - Drogas de "segunda línea" especialmente Etionamida y Cicloserina.

NT - Neumotórax

NP - Neumopertiteneo

Hosp. - Régimen sanatorial

Ciru. - Tratamiento quirúrgico

Sin T - Sin tratamiento; en general fueron pacientes que desaparecieron una vez diagnosticados y antes de instituirse tratamiento alguno.

Los colapsos gaseosos que aparecen, se verificaron en otros servicios, antes de ser remitido el paciente.

No se hizo investigación de "resistencia" a las drogas y siempre que se estableció algún cambio obedeció a apreciación clínica.

Llama allí la atención el poco número de enfermos que son beneficiados por los procedimientos quirúrgicos. Sería del caso examinar la situación con miras a obtener un mayor número de recuperaciones utilizando, a más de los métodos clásicos, otros que entre nosotros no gozan de mucha popularidad o han sido rechazados sistemáticamente, mientras en otras partes son usados en gran escala por parecer de gran utilidad (10 - 14 - 15 - 16 - 17 - 18 - 19 - 20 - 21 - 22 8).

a) Las pérdidas de control antes de un año de tratamiento, constituye un grave problema pues seguramente se van a convertir en diseminadores de la enfermedad, muchas veces con gérmenes ya resistentes a

la quimioterapia. Seguramente representan la poca eficacia y la falta de organización del Servicio Social. b) A medida que pasa el tiempo, hay pérdidas de control por motivos ya analizados: tratamientos muy prolongados y desempleo: el paciente, paulatinamente, va perdiendo todo interés y esperanza en el tratamiento y en el médico, y se refugia en la montaña, la vagancia y el alcoholismo.

Cuadro N° 7

RESULTADOS DEL TRATAMIENTO (global)

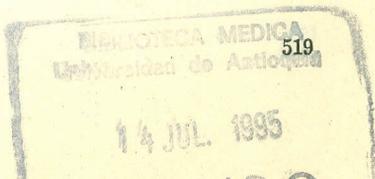
	Infantil		Mínima		Moderada		Avanzada		Extr. Sin Pulm. Clas.		Totales	
		%		%		%		%				%
Pérdida de control	10	12.8	9	34.6	20	20.8	27	27.8	1		67	22.3
Inactivos	67	85.9	17	65.4	56	58.3	39	40.2	1	1	181	60.4
En control	1	1.3			11	11.5	18	18.6			30	10.0
Muertos					9	9.4	9	9.3			18	6.0
Traslados							4	4.1			4	1.3

Cuadro N° 8

TIEMPO TRANSCURRIDO ENTRE EL DESCUBRIMIENTO Y LA PERDIDA DE CONTROL

Meses	0	1	4	7	10	13	19	25	31	37	49	61 y más
		1	3	6	9	12	18	24	30	36	48	60
Infantil	5	4			1							
Mínima		3	2	1	2		1					
Moderada		3	3	4		3	2	1			1	3
Avanzada		6	2	2	2	3	2	1	1	3	1	1
Totales	17	11	7	4	4	5	4	2	3	1	2	6

En términos generales muestra la conducta actualmente seguida en la Lucha Antituberculosa, en cuanto a tiempo de tratamiento. Como índice de inactivación se tomó, en orden, la bacteriología, la secuencia radiológica y la apreciación clínica.



Cuadro N° 9

TIEMPO DE TRATAMIENTO HASTA LA INACTIVACION

Meses	1	4	7	10	13	19	25	31	37	49	61	y más
	3	6	9	12	18	24	30	36	48	60		
Infantil	2	5	4	7	20	13	7		6			3
Mínima	1	1	1	3	2	3	2		1	1		2
Moderada	1	1	3	1	7	9	6	3	7	5		13
Avanzada					6	7	3		6	11		6
Totales	4	7	8	11	35	32	18	9	25	6		24

TIEMPOS EXTREMOS PROMEDIOS

Infantil	1 — 86 meses	43 meses
Mínima	3 — 156 "	80 "
Moderada	3 — 250 "	126 "
Avanzada	14 — 155 "	85 "

Cuadro N° 10

TIEMPO DE CONTROL LUEGO DE INACTIVACION

Meses	0	1	4	7	10	13	19	25	31	37	49	61	y más
		3	6	9	12	18	24	30	36	48	60		
Infantil	23	1	2	2	4	4	4	6	10	11			
Mínima	8	1	1					2	1	1	3		
Moderada	15		2		3	6	5	4	5	6	2		8
Avanzada	8	2	2	1	1	4	6	4	1	7	2		1
Totales	54	4	7	3	8	14	15	16	17	25	7		9

Indica la tolerancia y sacrificio de algunos pacientes para seguir consultando: en ellos encontramos principalmente todos aquellos que por sus "cicatrices pulmonares", asisten para reclamar un Certificado para trabajar que sólo les es suministrado en donde han sido tratados. La conducta seguida en el Consultorio, una vez que el paciente es declarado Inactivo (Tarjeta Blanca), es citarlo cada 6 meses a control, generalmente sin tratamiento. Del total de pacientes declarados Inactivos, 5 (2.8%) se reactivaron: 1 al año, 2 a los 2 años y 2 a los 8 años.

V - CONCLUSIONES:

1) Este trabajo ha sido elaborado con un fin: conocimiento de las labores realizadas por la Lucha Antituberculosa en uno de sus consultorios fijos, el N° 2 de Medellín.

2) El porcentaje de pacientes que no completa estudios y por lo tanto no se beneficia de un diagnóstico y un tratamiento, es bajo; sin embargo, con un poco más de interés en la elaboración de sus historias clínicas y en la atención oportuna del paciente, la cifra puede ser mucho más baja.

3) La tuberculosis más frecuente continúa siendo la Moderada y la Avanzada y si se tiene en cuenta que son las formas más bacilíferas y por lo tanto más contagiosas, estamos aún muy lejos del "Control de la Tuberculosis".

4) Es injustificable, a nivel central, hacer diagnósticos y tratamientos sin investigación bacteriológica.

5) Es conveniente una encuesta entre escolares, para definir nuestra realidad en cuanto Primoinfección tuberculosa.

6) Es necesaria la revisión de los conceptos terapéuticos vigentes a fin de remediar la drogoterapia "contada en años", que por sus problemas no da un buen índice de seguridad (24 - 25 - 26 - 18).

7) Es necesaria la revisión legislativa respecto al paciente tuberculoso (4).

8) Es necesaria la reorganización del Servicio Social de los Consultorios de Vías Respiratorias.

9) A fin de atender adecuada y oportunamente a la elaboración de historias y atención de los pacientes, es necesario más personal médico.

VI - RESUMEN:

Se revisan las 500 primeras historias clínicas elaboradas en el Consultorio de Vías Respiratorias N° 2 de Medellín, que corresponden a los primeros pacientes que allí consultaron y algunos pacientes antiguos remitidos por otros servicios de la Lucha Antituberculosa del Departamento. Se elaboran 10 cuadros estadísticos que son estudiados y comentados. Se enumeran algunas conclusiones prácticas deducibles del estudio de dichos cuadros.

VI - SYNOPSIS:

Checking the first histories elaborated by the Clinic of Respiratory Diseases N° 2 of Medellín. They belong to the first patients who consulted there and some patients before who were sent by other services of the Antituberculosis League of the Dept. 10 statistical tables were elaborated which are studied and commented. Practical conclusions are numbered deducted from the study of such sketches.

REFERENCIAS

- 1 - Zerón, C. Z.: "Coloquios sobre tuberculosis muy avanzada". Bol. del I.N.N. México, año VII: 133, 1962.
- 2 - Ibarra, J.: "Coloquios sobre tuberculosis muy avanzada". Bol. del I.N.N. México, año VII: 141, 1962.
- 3 - Gómez P.J.L.; Benítez de M. D.: "La lucha antituberculosa en los países de bajo desarrollo económico". Bol. del I.N.N. México, año VI: 33.
- 4 - National Tuberculosis Association: "Normas para el diagnóstico de la Tuberculosis". Publicación N° 97 de la Org. Panamer. de la Sal. 1.965.
- 5 - "Informe final del Seminario Regional de Tuberculosis reunido en Maracay (Venezuela) del 29 - XI al 5 - XII-64". (Copia mimeográfica).
- 6 - "La erradicación de la Tuberculosis: una tarea de planificación inmediata y acción futura": Informe final de las discusiones técnicas sobre el tema. XV reunión del Consejo Directivo de la OMS para las Américas. XVI reunión del Comité Regional. México VII - IX - 64. Imprenta P.E.S., Bogotá.
- 7 - Guerrero, S. E.: "Plan de operaciones para un área de demostración en Control de Tuberculosis que se desarrollará en Girardot y municipios circunvecinos de Cundinamarca y Tolima". (Copia mimeográfica).
- 8 - Rubin E. H.; Rubin, M.: Enfermedades del Tórax. Ed. Toray Barcelona: 690 - 810, 1965.
- 9 - Garrahan, J. P.: Medicina Infantil, 8ª Ed. (reimpresión). El Ateneo, B. Aires, 550, 1958.
- 10 - Ramírez, G. J. Teoría y práctica de la resección pulmonar. Ed. Estela. México. 1.958: 101 - 129.
- 11 - Cecil, R. L.; Loeb, R. F.: Tratado de Medicina Interna. Ed. Interamericana. México, 258, 1953.
- 12 - Harrison, T. R.: Principles of Internal Medicine. 4th ed. McGraw-Hill. New York: 1.000, 1962.
- 13 - Auerbach, O.: "Historia de la lesión tuberculosa". Clin. Méd. de N. A. I - 59: 239 - 251.
- 14 - Sánchez, R. A.; Ramírez, G. J.; Nieves, N. M.: "Límites de recuperabilidad del enfermo tuberculoso". Bol. del I.N.N. México, año II: 78. 1957.
- 15 - Gómez, P. J. L.; Benítez de M. D.; Sánchez, R. A.: "Línea de conducta terapéutica de la tuberculosis pulmonar que sigue el Instituto Nal. de Neumología de México". Bol. del I.N.N. México, año III: 53, 1958.

- 16 - Wilson, J. L.: "Opiniones extranjeras sobre la conducta que sigue el Instituto Nal. de Neumología de México en el tratamiento de la Tuberculosis pulmonar". Bol. del I.N.N. México, año III: 81, 1958.
- 17 - Muschenheim, C.: idem al anterior.
- 18 - Blanco, C. R.: "Un punto de vista en la reinstalación del tuberculoso pulmonar". Bol. del I.N.N. México, año IV: 1, 1959.
- 19 - Sánchez, R. A.; Téllez, H. A.: "Resultados del tratamiento a corto plazo de la tuberculosis pulmonar". Bol. del I.N.N. México, año IV: 17, 1959.
- 20 - Ramírez, G. J.: "Las bases anatomopatológicas de la cirugía en la Tuberculosis pulmonar". Bol. del I.N.N. México, año V: 56, 1960.
- 21 - King, R. A.; Palafox, C. M.: "Contribución a la técnica de la toracoplastia". Bol. del I.N.N. México, año VI: 46, 1961.
- 22 - Gómez, P.J.L.: "El tratamiento de la tuberculosis pulmonar muy avanzada". Bol. del I.N.N. de México, año VI: 117, 1961.
- 23 - Gómez, P.J.L.: "La colapsoterapia en la tuberculosis pulmonar". Bol. del I.N.N. México, año VII: 105, 1963.
- 24 - De Gyves, O. O.; Rodríguez, L.I.: "Valoración de los medicamentos antituberculosos". Bol. del I.N.N. México, año III: 96, 1958.
- 25 - Raleigh, J. W. Citado por De Gyves y Rodríguez en "Valoración de los medicamentos antituberculosos". Bol. I.N.N. México, año III; 96, 1958.
- 26 - Gómez, P.J.L.: "La tesis del I.N.N. en el tratamiento de tuberculosis pulmonar". Bol. del I.N.N. México, año V: 41, 1960.
- 4a - Escobar, P. M.: "Campaña Antituberculosa en Palmira". Tribuna Méd. Vol. VII N° 302, 1, 1967.
- 5a - Agualimpia, M. C.; Guerrero, E.; Restrepo Ch., G.: "Magnitud del problema: Tuberculosis humana". Copia mimeográfica de la Escuela de Salud Pública, Sección Epidemiología, Medellín, 1964.

ACCION DE LA DESOXICORTICOSTERONA SOBRE EL GLUCOGENO HEPATICO +

Evelyn Halpert Z.
Santiago Fernández F.
Jesús Dapena B.
Juan Gonzalo Aristizábal V.

INTRODUCCION

Durante el curso de fisiología, en el capítulo correspondiente a las glándulas adrenales, nos llamó la atención el hecho de que el acetato de desoxicorticosterona (DOCA) es considerado como un compuesto intermedio, entre glucocorticoide y mineralocorticoide (1) y que algunos autores casi niegan la acción glucocorticoide de dicha hormona (2). Estos hechos nos sugieren la idea de investigar la acción glucocorticoide del acetato de desoxicorticosterona sobre el glucógeno hepático. Las acciones de los glucocorticoides en el metabolismo intermedio (3) son las siguientes:

Incrementar el catabolismo protéico en el hígado y en la periferia, aumentar la captación de los aminoácidos por el hígado, aumentar la desaminación y transaminación de dichas sustancias en el tejido hepático, incrementar la fijación de CO_2 en dicho tejido con conversión de ácido

* Trabajo realizado por estudiantes de primer año de medicina, como parte del curso de fisiología durante el segundo semestre de 1968.
Departamento de Fisiología. Facultad de Medicina, Medellín - Colombia.

14 JUL 1969
RECIBIDO

oxaloacético en ácido fosfopirúvico, favorecer la desfosforilación de la fructosa 1 - 6 difosfato, aumentar la glucosa en el torrente circulatorio por estimulación de la glucosa 6 fosfatasa, disminuir la utilización celular de la glucosa probablemente por inhibición de la fosforilación, subir el nivel de ácidos grasos libres en el plasma, facilitando así la formación de cuerpos cetónicos.

I - MATERIAL Y METODOS

A - PREPARACION:

Se tomaron 9 ratas hembras cuyos pesos oscilaban entre los 160 y los 180 grs. Las dividimos en los 3 grupos indicados a continuación de los cuales 2 fueron adrenalectomizados según método sugerido por el departamento de fisiología (4).

Grupo 1: Control, ratas normales.

Grupo 2: Ratas adrenalectomizadas.

Grupo 3: Ratas adrenalectomizadas e inyectadas con desoxicorticosterona.

Todos los grupos se alimentaron con "Solla Ratones".

A las ratas adrenalectomizadas se les suministró en el agua, NaCl al 0.9% para contrarrestar la pérdida de Na que proporciona la ausencia de la aldosterona.

Al final del cuarto día les suspendimos la alimentación para poder observar los cambios en el glucógeno sin interferencia alguna.

El quinto día tomamos ratas del grupo 3 para suministrarles un mg. de DOCA en 3 dosis con intervalos de dos horas.

Las ratas fueron sacrificadas 120 minutos después de la inyección, aplicando a cada una de ellas amital Sódico, cuyo efecto sobre el sistema nervioso producía muerte serena sin ejercicio que modificara el contenido de glucógeno (5).

Una vez muertos los animales se hizo extracción del hígado, obteniéndose las siguientes cantidades de dicha víscera:

Grupo 1: 22.15 grs.

Grupo 2: 20.10 grs.

Grupo 3: 19.80 grs.

De cada grupo tomamos un gramo de tejido para procesarlo, obteniendo el glucógeno y cuantificándolo.

B - OBTENCION DEL GLUCOGENO.

Tomamos el gramo de tejido y lo colocamos en 6 mls. de NaOH al 30% hasta hervir, para lograr la inactivación de las enzimas y una dilución total del tejido.

Enfriamos el conjunto y le agregamos 20 mls. de etanol al 95%, sometiéndolo al baño María a 90°C hasta la ebullición, para así precipitar el glucógeno. (6, 7).

Centrifugamos y descartamos el sobrenadante. El precipitado obtenido es el glucógeno. Este glucógeno se puede pesar, pero no es aconsejable por ser muy poca la cantidad, prestándose a errores. Por lo tanto lo cuantificamos por métodos colorimétricos.

C - CUANTIFICACION DEL GLUCOGENO.

Hay muchos métodos para cuantificarlo (6,7). Escogimos el método de antrona por presentar más facilidades que otros, debido a la buena oportunidad de conseguir los reactivos y a la asesoría que nos prestó el Depto. de Bioquímica de la U. de A.

1 Método de Antrona:

a. *Reactivos*; 0.2 grs. de antrona/100 mls. de ac. sulfúrico concentrado. Sol. patrón de glucosa: 0.002 grs/100 mls. de agua destilada.

b. *Método*; la sustancia problema se obtiene diluyendo el glucógeno obtenido en 10 mls. de agua destilada y luego haciendo una dilución 1/20.

Dos mls. de sustancia problema se hacen reaccionar con 1 ml. de reactivo de antrona. (Esta mezcla debe hacerse en frío). Se mezcla bien y se lee la densidad óptica a 620 milimicras, después de 10 min. de reposo.

Al tiempo preparamos un blanco de agua destilada, y un patrón de solución standard de glucosa (Ver cuadro).

REACTIVOS	Solución problema	Blanco	Patrón
Reactivo de Antrona	2 mls.	2 mls.	2 mls.
H ₂ O destilada		2 mls.	
Solución Standard			2 mls.
Solución Problema	2 mls.		

II RESULTADOS

Al leer en el fotolorímetro obtuvimos las siguientes densidades ópticas:

Grupo 1:	.300
Grupo 2:	.280
Grupo 3:	.335
Patrón :	.310

Estas lecturas corresponden a distintas concentraciones de glucosa. Decimos de glucosa porque el ácido sulfúrico concentrado del reactivo de Antrona hidroliza el glucógeno. (7).

Debido a que los resultados se obtienen como glucosa, éstos deben multiplicarse por un factor dado, 1.1 (6), para determinar glucógeno.

En base a las lecturas obtenidas podemos deducir las cantidades de glucosa y las correspondientes a glucógeno existentes en el tejido hepático.

	Lectura	Glucosa Mgrs/Gr. Hig.	Glucógeno Mgrs/Gr. Hig.
Grupo 1	300	0.038	4.18
Grupo 2	280	0.036	3.96
Grupo 3	335	0.043	4.73
Patrón	310		

III COMENTARIOS

Analizando los resultados podemos darnos cuenta de la acción estimulante que la DOCA ejerce sobre la precipitación de glucógeno en el hígado.

En los animales adrenalectomizados sin inyectar, vemos que el glucógeno está disminuído debido a la falta de las hormonas adrenales. La ausencia de epinefrina podría hacer que en ellos no se presente la precipitación normal de glucógeno, aunque inicialmente tal falta lo haya aumentado en el hígado (3). Pero la causa principal del bajo nivel de glucógeno hepático es la falta de la acción glucocorticoide.

En los inyectados la acción de la DOCA supera los efectos ocasionados por la falta de las suprarrenales; de ahí, que el nivel de glucógeno hepático en ellos se encuentre por encima del de los adrenalectomizados.

Además, como la dosis de la DOCA fue mayor que la fisiológica, el nivel del glucógeno en los animales inyectados, dio mayor que en los normales.

Como vemos, los resultados obtenidos en este experimento demuestran claramente que la DOCA se comporta como un glucocorticoide.

RESUMEN

En este trabajo se hace un estudio de la acción glucocorticoide de la desoxicorticosterona (DOCA) sobre el glucógeno hepático. Se utilizaron 9 ratas con un peso de 160 a 180 gramos divididos en 3 grupos.

- 1 - Control ratas normales.
- 2 - Ratas adrenalectomizadas.
- 3 - Ratas adrenalectomizadas e inyectadas con desoxicorticosterona.

Los animales fueron sacrificados después de la inyección de 1 mg. de DOCA y el glucógeno hepático fue cuantificado por el método de Antrona.

Los resultados obtenidos demuestran claramente que la DOCA se comporta como un glucocorticoide.

SYNOPSIS

In this investigation the glucocorticoid action of desoxicorticosterone (DOCA) on the glucagen of the liver was studied.

Nine rats of 160 to 180 gms. of weight were divided in 3 groups:

- 1 - Control group: normal rats.
- 2 - Adrenalectomised rats.
- 3 - Adrenalectomised rats injected with 1 mg. of DOCA.

The animals were sacrificed after the injection of DOCA and the hepatic glucogen was measured according with the Antrona method.

The results obtained are a clear demonstration of the glucocorticoid action of DOCA.

R E F E R E N C I A S

- 1 - Harper, Harold A. Manual de Química Fisiológica. 9ª ed. Méjico. Ed. El Manual Moderno S. A., 1966. P. 407.
- 2 - Williams. Endocrinology. 3th editions, Saunders 1962. Philadelphia and London. P. 307.
- 3 - Ganong, William. F. Manual de Fisiología Médica. 1ª ed. Méjico. Ed. El Manual Moderno S. A. 1966. P. 284.
- 4 - Manual de Laboratorio. Departamento de Fisiología, Universidad de Antioquia, 1968. Experimento Nº 16.
- 5 - Dorfman Ralph I. Methods in hormones researches, vol. II, New York, Ed. Academic Press, 1962. P. 339.
- 6 - Manual de Laboratorio. Departamento de Bioquímica, U. de A., Medellín. Imprenta de U. de A. 1967. P. 66.
- 7 - Arthus, M. Précis de chimie physiologique. 11ª ed. París, Ed. Masson & Cía. Editeurs. 1932. P. 327.

DROGAS HIPOTENSORAS Y CONTROL RENAL SOBRE EL AGUA Y ELECTROLITOS

Actividad de la Hidrazino-3—Carbamoil-6—Pyridazina (Hidracarbazi-
na) y del Pentametil-1,2,2,6,6 Piperidina (Pempidina).

Dr. Alejandro Mendoza Contreras *

Es bien conocido el papel fisiopatológico desempeñado por el sistema renina-angiotensina en el establecimiento de la hipertensión arterial crónica de origen renal, y seguramente también en la hipertensión arterial esencial. La relación entre aumento de la presión o fuerza con que circula la sangre por los vasos arteriales y el estado de salud del riñón ha sido sospechada desde remotas edades, mucho antes de los célebres trabajos de Richard Bright, pues ya durante la antigua civilización china, el médico chino Chouyou-J, año 200 a. c., relacionaba el carácter duro del pulso arterial con enfermedades localizadas en los riñones (1). Pero es apenas en el siglo XVII cuando se inicia el verdadero florecimiento en el campo de la investigación médica, y muy especialmente en la fisiología circulatoria, cuando el gran médico investigador inglés William Harvey establece sus bases.

* Profesor agregado. Departamento de Fisiología. Facultad de Medicina. Medellín, Colombia S. A.

Vienen después observaciones y descubrimientos famosos sobre la circulación arterial como los realizados en el siglo XVIII por Stephen Hales, Jean Poiseuille, Carl Ludwig, y en el siglo XIX los de R. Bright, quien anotó en el año de 1836 que los cambios en las cualidades de la sangre causaban un aumento en la resistencia de su flujo a través de las pequeñas arteriolas y capilares, cuando su causa residía en lesiones renales.

Hacia 1898, Tigersted y Bergmann observaron que la inyección de extractos crudos de riñón provocaban el alza de la presión sanguínea en el perro. En el siglo XX la investigación en el campo de la hipertensión arterial ha avanzado notablemente, especialmente a partir de 1934 cuando H. Goldblatt provocó en el perro una elevación sostenida de la presión arterial al obstruir parcialmente las arterias renales (2).

De igual mérito en el campo de la etiopatogenia y fisiopatología de la hipertensión arterial son las observaciones de Leo Ambard y Eugene Beaujard, quienes en 1904 creyeron encontrar en la retención del cloruro de sodio la causa de la hipertensión. A partir de 1940 con la demostración del sistema Renina-Angiotensina, llevada a cabo por I. Page y colaboradores (3) e independientemente por E. Braun Menéndez, y colaboradores (4), como uno de los mecanismos responsables de la hipertensión arterial experimental, se dio comienzo a una nueva etapa en el campo investigativo de la hipertensión arterial, y aunque afirmado por algunos investigadores y refutado por otros, el binomio riñón renina-angiotensina aparece ligado a la patogénesis de la hipertensión arterial, de la esencial inclusive.

El estudio de la patogénesis de la hipertensión arterial experimental o clínica se puede enfocar en la actualidad desde los siguientes factores:

- a - herencia;
- b - stress y eje hipófisis anterior-corteza adrenal;
- c - sistemas nerviosos central y simpático;
- d - catecolaminas,, aminooxidasas y metiltransferasas;
- e - reflejos presorreceptores y nervios amortiguadores;
- f - aparato yuxtglomerular, renina y regulación de la circulación renal;
- g - hormona vasopresora renal;
- h - hormonas córtico adrenales y sus relaciones con renina, hipófisis anterior y nervios amortiguadores;

- i - ión sodio y su relación con potenciales de membrana;
- j - metabolismo de electrolitos y agua;
- k - mecanismos de contracción del músculo liso arteriolar.

El papel exacto que desempeña el sistema renina-angiotensina en la regulación de la presión arterial y sobre el metabolismo de los electrolitos no se conoce aún completamente, pero entre los muchos hallazgos experimentales se sabe que la reducción del flujo sanguíneo renal produce un aumento del contenido de renina en el riñón, asociado a una hiperplasia del aparato yuxtaglomerular (5); la renina es posteriormente liberada a la sangre donde va actuar enzimáticamente sobre un polipéptido, el angiotensinógeno, transformándolo en la angiotensina, sustancia vasopresora que induce el aumento de la presión arterial. La angiotensina circulante actúa igualmente sobre la corteza adrenal estimulando la secreción de aldosterona (6), y directamente sobre el riñón modificando el transporte tubular del sodio, según Laragh y Cannon (7).

Pero en el mecanismo de control de formación de renina intervienen posiblemente otros factores diferentes al de la simple disminución de la presión del pulso arterial, ya que los trabajos de Brown y colaboradores (8), Scornik y col. (9) y Binnion y col (10) han demostrado que tanto en el hombre como en el perro sometido a una depleción de sodio aparece un aumento del nivel de renina y de angiotensina circulante, entre tanto que Vander y Miller (11) sugieren que el órgano sensorial en el riñón es la mácula densa, la cual responde a una disminución de la carga de sodio del organismo.

Sin embargo los trabajos de Tribe y Heptinstall (12) aportan una evidencia importante que apoya la teoría de que el estímulo para la hiperplasia del aparato yuxtaglomerular en la rata, actúa por medio de cambios de presión dentro de la arteria glomerular aferente y no por medio de cambios de electrolitos en el túbulo convoluto distal, en la mácula densa, pero aclaran también que los barorreceptores de las paredes arteriales no son los únicos estímulos que operan sobre el aparato yuxtaglomerular.

El objeto perseguido por todos los investigadores que hoy día trabajan en el campo de la hipertensión arterial es el de hallar la causa o causas reales que la provocan a fin de poder tratarlas específicamente ya que su tratamiento actual es empírico, de tipo fisiopatológico, al menos en lo que respecta al tratamiento de la hipertensión arterial primaria o esencial.

El presente trabajo tiene por objeto determinar más de cerca cuál es la actividad y cuáles los posibles mecanismos que algunas de las dro-

gas hipotensoras tienen sobre el control del metabolismo del agua y de los electrolitos, a nivel renal.

MATERIAL Y METODOS

Para este trabajo se utilizaron ratas machos albinas tipo Wistar con peso comprendido entre los 250 y los 300 gramos. Como el objeto del presente trabajo es el de analizar el balance de los electrolitos sodio y potasio en la hipertensión arterial nefrógena antes y durante su tratamiento con drogas hipotensoras, se compararon los valores tensionales y los balances de dichos electrolitos en grupos de ratas normotensas frente a ratas hipertensas sin tratamiento y durante tratamiento con dosis adecuadas de las sustancias hipotensoras Hidracarbazona y Pempidina mezcladas.

A fin de provocar una elevación de la presión arterial sostenida por un período no menor a las cuatro semanas, se utilizó la técnica ideada y descrita por A. Grollman (13) que consiste en comprimir ligeramente el tejido renal con una ligadura de hilo de algodón en forma de 8, y la descrita años antes por Drury (14) que consiste en provocar la isquemia renal reduciendo el flujo sanguíneo mediante una ligadura colocada alrededor de la arteria renal.

Estos dos métodos dieron resultados similares y se prefirieron a los clásicos descritos por I. Page, Ogden, Williams, Harrison y Grollman, citados por Kempf y Page (15), por ser de más fácil ejecución y provocar menos perinefritis.

Para las mediciones de la presión arterial se utilizó un método esfigmomanométrico con las ratas ligeramente anestesiadas mediante la inyección intraperitoneal de Nembutal (30 mg/kgr. de peso), lo cual lógicamente provoca una ligera caída de los valores tensionales, que en este experimento fue en promedio de 5 mm. Hg. por debajo de los valores obtenidos directamente por cateterización de la arteria femoral o la carótida, lo cual está de acuerdo con Bargenton y Roquet (16) quienes también hallaron ligeras diferencias tensionales entre el método oscilométrico indirecto colocando un pequeño brazalete en la raíz de la cola de la rata, y la determinación directa desde la arteria carótida, tanto en ratas despiertas y libres como en ratas ligeramente anestesiadas con éter.

Se empleó un esfigmomanómetro de mercurio al que se le cambió el manguito corriente por uno pequeño de 10 mm. de ancho; el pulso se registró a partir de una celda fotoeléctrica modelo PTTI colocada en la pa-

ta de la rata, cuya señal se llevó a un osciloscopio de rayos catódicos a través de un pre-amplificador Grass modelo 5 Pl.

Una vez anestesiada la rata se la fijó en posición supina sobre una mesita especial para pequeños animales, colocándose el pequeño brazaletes del esfigmomanómetro alrededor del muslo de una de las extremidades posteriores y la celda fotoeléctrica en la pata de la misma extremidad procurando ubicarla en un sitio donde diese una señal bien clara del pulso arterial. En seguida se va aumentando la presión dentro del brazaletes hasta que desaparezca todo vestigio de pulso arterial en la pantalla del osciloscopio momento que corresponde a la presión máxima o sistólica y cuyo valor en mm. de Hg. se puede leer en el manómetro del esfigmómetro. Estas mediciones se hicieron rutinariamente varias veces en cada animal a lo largo de todo el curso del experimento, haciendo en cada sesión varias lecturas hasta que 2 o más dieran el mismo valor, con una diferencia de ± 2 mm. cuando mucho.

El balance de los electrolitos sodio y potasio se calculó a partir de las determinaciones espectrofotométricas (fotómetro de llama Coleman) hechas en la dieta administrada y en la orina recogida a cada rata durante períodos de 5 días seguidos.

En resumen el protocolo del experimento fue el siguiente: se seleccionaron grupos de ratas que tuvieran las mismas características de edad, peso y sexo, colocándolas en jaulas separadas de metabolismo. Durante un primer período de control se les hizo mediciones frecuentes de la presión arterial, y un balance de agua y de los electrolitos sodio y potasio; enseguida fueron sometidas a las maniobras operatorias para provocarles isquemia renal, a fin de que desarrollasen un aumento de la presión arterial sostenido por un período mayor de 4 semanas, logrado lo cual, se las volvió a colocar en las jaulas de metabolismo para una segunda determinación del balance de los electrolitos y agua. Finalmente se tomó un grupo de las ratas hipertensas y a éstas se les empezó a tratar con las drogas hipotensoras Hidracarbazina y Pempidina, administradas en inyección diaria subcutánea a dosis de 0.15 mg. y 0.04 mg. respectivamente por cada 100 gr. de peso, hasta obtener una reducción de la presión arterial a niveles más o menos iguales a los presentados por el animal durante el período de control inicial, realizándose en este momento un tercer balance de los electrolitos.

En relación a los datos farmacológicos de las drogas utilizadas, la Hidracarbazina según Bargeton y Roquet (16) y H. Schmit (17) tiene una acción hipotensora, lenta, progresiva y prolongada, que se asemeja a la de las hidrazinoftalazinas; provoca vasodilatación periférica y no

tiene acción inhibitoria sobre los centros vasomotores, antagoniza la acción de la 5-hidroxi-triptamina y reduce la actividad de la adrenalina y noradrenalina.

La Pempidina tiene actividad gangliopléjica habiendo sido estudiadas sus propiedades farmacológicas por Spinks y Young. (18) y por Corne y Edge (19).

RESULTADOS

De las ratas sometidas a isquemia renal mediante las técnicas de Grollman y de Drury, solamente en un 50% se logró obtener un estado de hipertensión arterial crónico, considerando como tal aquel en el cual hubo una elevación de la presión arterial sistólica de 25 o más mm. Hg. por encima de los valores tensionales obtenidos durante el período preisquémico, y sostenida por un período no menor de 4 semanas; el 50% restante de las ratas operadas no mostraron ninguna elevación de la presión arterial, o si la hubo, no fue de valor significativo y por lo tanto fueron descartadas del experimento.

17 ratas que presentaron hipertensión arterial con las condiciones arriba anotadas, fueron agrupadas en dos series que se denominaron así: serie H formada por 10 ratas a las cuales se les hicieron determinaciones periódicas de la presión arterial y balances de los electrólitos sodio y potasio, lo mismo que mediciones de la formación de orina durante 5 días seguidos; serie HT formada por 7 ratas a las cuales se les hicieron las mismas determinaciones de las anteriores durante el período isquémico pero que posteriormente recibieron tratamiento con las drogas hipotensoras.

En los cuadros N^o 1 y N^o 2 aparecen anotados los datos sobre presión arterial sistólica, balances de los electrólitos y volúmenes de orina, obtenidos en cada una de las ratas de las dos serie, durante los diversos períodos experimentales.

Analizando los datos consignados en el Cuadro N^o 1, correspondientes al grupo de ratas hipertensas no tratadas (serie H), se observa una marcada diferencia en los balances de los electrólitos y en la eliminación urinaria durante los períodos preisquémico e isquémico, pues mientras en el primero de ellos, los valores de la presión arterial oscilaron entre 80 y 100 mm. Hg. con una media de 93 mm. Hg. el porcentaje de eliminación de sodio osciló entre 55.55 y 74.53% con una media de 65.42%, el del potasio osciló entre 72.89 y 94.21% con una media de 82.24%, y el volumen urinario entre 159.5 ml. y 240.0 ml. con una media de 184.3 ml.

Cuadro No. 1

PRESION ARTERIAL SISTOLICA BALANCES DE LOS ELECTROLITOS Na Y K
Y DIURESIS EN RATAS SOMETIDAS A ISQUEMIA RENAL CRONICA.

Rata N°	Período	Presión	Días Balance	Balance de Na			Balance de K.			Volumen
		Arterial mm. Hg.		Ingreso mEq/L.	Excreción mEq/L.	% Excreción	Ingreso mEq/L.	Excreción mEq/L.	% Excreción	Orina ml.
1—H	Preisque.	90	5	5.31	2.95	55.55	10.55	7.69	72.89	171.0
	Isquemia	170	5	5.25	4.51	85.90	9.77	8.56	87.61	306.0
2—H	Preisque.	90	5	4.78	2.89	60.46	9.63	7.42	77.05	218.5
	Isquemia	120	5	6.88	4.84	70.34	12.78	10.61	82.23	273.0
3—H	Preisque.	95	5	4.87	2.87	57.08	9.82	8.20	83.50	240.0
	Isquemia	135	5	4.47	3.79	84.78	8.30	8.91	107.34	233.5
4—H	Preisque.	90	5	3.70	2.35	63.51	7.26	6.84	94.21	190.0
	Isquemia	170	5	4.66	4.86	104.29	8.66	8.15	94.11	226.5
5—H	Preisque.	80	5	4.32	3.22	74.53	8.77	8.21	93.61	159.5
	Isquemia	130	5	5.93	4.89	82.46	11.00	10.16	92.27	251.0
6—H	Preisque.	95	5	3.95	2.70	68.35	7.84	6.30	80.35	170.0
	Isquemia	130	5	8.36	6.88	82.29	17.43	15.30	87.77	258.5
7—H	Preisque.	95	5	5.28	3.93	74.43	10.48	7.96	75.95	175.0
	Isquemia	125	5	6.51	4.79	73.53	11.24	10.06	89.50	307.0
8—H	Preisque.	100	5	5.44	3.12	57.35	9.88	8.48	85.82	171.5
	Isquemia	125	5	8.48	6.62	78.06	17.67	15.26	86.36	277.5
9—H	Preisque.	100	3	3.85	2.65	68.83	7.55	5.84	77.35	170.5
	Isquemia	160	5	6.37	5.14	80.69	13.80	11.16	80.86	219.0
10—H	Preisque.	95	5	4.07	3.02	74.20	7.97	6.12	81.70	177.5
	Isquemia	145	3	5.57	4.27	76.66	12.07	8.54	70.75	166.0
MEDIA	Preisque.	93	5	4.55	2.97	65.42	8.97	7.26	82.24	184.3
	Isquemia	141	4.6	6.28	5.06	81.90	12.27	10.66	87.88	251.8
d. s.	Preisque.	±5.5		0.67	0.39	7.20	1.22	1.22	6.80	
	Isquemia	18.0		1.14	0.91	8.70	3.10	2.49	9.00	

Cuadro No. 2

BALANCES DE LOS ELECTROLITOS Na y K., DIURESIS Y PRESION ARTERIAL SISTOLICA EN RATAS SOMETIDAS A ISQUEMIA RENAL CRONICA Y POSTERIORMENTE TRATADAS CON HIDRACARBAZINA Y PEMPIDINA.

Rata Nº	Período	Presión		Balance de Na			Balance de K.			Volumen
		Arterial mm. Hg.	Días Balance	Ingreso mEq/L.	Excreción nEq/L.	% Excreción	Ingreso mEq/L.	Excreción mEq/L.	% Excreción	Orina ml.
1—HT	Preisque.	100	5	5.58	3.18	56.98	9.63	7.29	75.70	204.0
	Isquemia	170	5	5.80	5.10	87.93	11.51	10.40	90.35	205.5
	Tratam.	80	5	4.98	3.65	73.44	9.26	8.73	94.27	273.0
2—HT	Preisque.	98	5	4.64	2.44	52.58	9.35	8.24	88.12	225.0
	Isquemia	150	5	6.76	3.96	58.57	12.56	9.78	77.86	296.5
3—HT	Tratam.	100	4	8.34	7.26	87.05	17.39	16.93	97.35	332.0
	Preisque.	98	5	4.51	2.73	60.53	11.36	7.20	63.38	214.5
	Isquemia	140	5	5.83	4.34	74.44	10.82	9.02	83.36	237.5
4—HT	Tratam.	90	5	10.62	8.60	80.97	23.00	21.00	91.30	372.0
	Preisque.	100	5	4.30	3.15	73.25	8.44	7.34	86.96	229.5
	Isquemia	130	5	7.18	5.41	75.34	13.34	10.11	75.78	321.0
5—HT	Tratam.	95	5	10.62	6.76	82.48	23.00	19.95	86.73	359.5
	Preisque.	85	5	4.51	3.35	74.27	8.83	7.62	86.29	246.0
	Isquemia	150	5	6.30	5.32	84.44	10.87	11.15	102.57	333.0
6—HT	Tratam.	85	5	10.62	7.79	72.41	23.00	19.49	84.73	346.0
	Preisque.	88	5	4.61	3.40	73.75	9.37	7.89	84.20	173.5
	Isquemia	145	5	6.41	5.03	78.47	11.36	12.48	93.41	225.0
7—HT	Tratam.	90	5	9.74	8.40	86.24	21.00	17.13	81.18	336.0
	Preisque.	100	5	6.00	4.03	67.16	10.90	8.47	77.70	197.0
	Isquemia	175	5	5.78	5.01	86.67	10.76	9.94	92.37	301.5
MEDIA	Tratam.	105	5	10.62	8.92	83.99	23.00	20.25	88.04	365.0
	Preisque.	95.5	5	4.87	3.17	65.50	9.69	7.72	80.33	212.7
	Isquemia	151.4	5	6.29	4.89	77.98	11.89	10.41	87.95	274.3
d.s.	Tratam.	92.1	4.8	9.36	7.61	80.99	19.96	17.64	89.08	399.9
	Preisque.	+5.80		0.49	0.39	8.17	0.98	0.45	8.20	
	Isquemia	14.50		0.41	0.49	9.35	1.08	1.03	8.70	
	Tratam.	7.90		1.95	0.54	5.40	4.77	3.90	5.10	

durante los 5 días consecutivos del balance; en tanto que en el período de isquemia renal la presión arterial aumentó presentándose valores sistólicos que oscilaron entre 120 y 170 mm. Hg. con una media de 141 mm. Hg., el porcentaje de eliminación de sodio presentó valores que oscilaron entre 70.34 y 104.29% con una media de 81.90%, el del potasio entre 70.75 y 107.34% con una media de 87.88%, y un volumen urinario entre 166.0 ml. y 307.0 ml. con una media de 251.8 ml., durante 5 días consecutivos de balance, lo cual permite deducir, que hubo un aumento significativo en el porcentaje de eliminación de sodio (natriuresis), del potasio y del agua durante el período de hipertensión renoisquémica, en comparación con los valores obtenidos durante el período normotensivo preisquémico.

Del análisis de los datos del cuadro N^o 2 correspondiente al grupo de ratas hipertensas tratadas (serie HT) se puede deducir que hubo un comportamiento similar en cuanto a los balances de los electrólitos, diuresis y presión arterial sistólica durante los períodos preisquémicos e isquémicos, ya que las diferencias halladas entre los dos grupos no son de significación estadística. Pero lo que llama la atención en este segundo grupo es que durante el período en que estuvieron en tratamiento con las drogas hipotensoras mientras la presión arterial descendió a los valores normales del período preisquémico, los porcentajes de excreción de los electrólitos sodio y potasio, y la eliminación urinaria no regresaron a los valores iniciales sino que por el contrario hubo una tendencia general a continuar aumentando según las cifras medias obtenidas para este grupo en cada uno de los 3 períodos del experimento. Durante el período preisquémico la media de la presión sistólica fue de 95.5 mm. Hg., el porcentaje de la excreción de sodio y potasio 65.49 y 80.33% respectivamente, y la formación de orina 212.7 ml.; durante el período de hipertensión isquémica estas cifras medias fueron respectivamente de 151.4 mm. Hg. 77.98% de sodio, 87.95% de potasio y 274.3 ml. de orina; finalmente durante el período de tratamiento la media de la presión arterial fue de 92.1 mm. Hg., la excreción de sodio y de potasio de 80.99% y 89.08% respectivamente, y la eliminación urinaria de 339.9 ml.

Únicamente se apartaron de este comportamiento general las ratas 1 HT, 5 HT y 7 HT. En la primera de ellas el porcentaje de excreción de sodio durante el período preisquémico fue de 56.98, subió a 87.93% durante el estado de hipertensión arterial renoisquémico para descender a 73.44% durante el período de tratamiento. En las otras dos ratas también se observó una disminución en el porcentaje de eliminación del sodio y del potasio durante el período de tratamiento al normalizarse los valores de la presión arterial.

Esto permite deducir que en un 43% aproximadamente (3 ratas) se presentó una disminución del porcentaje de excreción del sodio y del potasio, al normalizarse la presión arterial de las ratas hipertensas tratadas con la Hidracarbazina asociada a la Pempidina.

DISCUSION

Como es indudable el papel desempeñado por el sistema renina-angiotensina en la génesis de la hipertensión arterial, muy especialmente en la de origen renal, y a su vez bastante evidentes los efectos de la angiotensina sobre las funciones excretoras de sodio, potasio y agua por el riñón, se exponen a continuación algunos de los hallazgos más importantes dados a conocer hasta la fecha por los diversos investigadores que han trabajado en este campo, e igualmente las modificaciones impuestas sobre tales funciones renales por algunas de las drogas usadas en el control de la hipertensión arterial. Finalmente se discuten los resultados del presente trabajo de investigación.

Desde los trabajos realizados por varios investigadores, entre ellos los de Mc. Queen (20), Laragh (7) Brown y Peart (21), se sabe que la acción de la angiotensina es diferente en el animal normotenso y en el hipertenso, pues mientras es antidiurética, antinatriurética, anticlorurética y ligeramente antipotásúrica en los normotensos, en los hipertensos es diurética y natriurética.

En condiciones fisiológicas la angiotensina parece actuar predominantemente sobre la región post-glomerular, y por acción directa sobre los túbulos activa posiblemente la excreción de sodio (22), o aumenta la filtración glomerular por contracción de la arteriola eferente glomerular, o por ambas cosas.

También parece existir una interacción funcional entre la angiotensina y el sistema simpático ya que Feldberg y col. (24) han informado que la angiotensina libera catecolaminas especialmente de la médula suprarrenal.

Hipotéticamente la capacidad renal de excreción de sodio está regulada en parte por la presión arterial, según Hollander y Judson (24), Selkurt (25) y Epstein y col. (26), y por otros factores como son la actividad de la angiotensina (21,27), la ingestión de sal y el grado de actividad adrenocortical.

La acción natriurética y diurética de la angiotensina en los pacientes hipertensos se correlaciona en forma significativa con la presión arterial pero no con el flujo plasmático renal ya que éste no se ha encontrado aumentado hasta ahora en los hipertensos; tampoco parece existir co-

rrelación con el volumen del filtrado glomerular. Estos hallazgos han llevado a varios investigadores entre ellos a Vander, Laragh, Brown, Peart, Hollander, Judson, etc., a suponer que tal respuesta se debe a una acción directa de la angiotensina sobre el túbulo renal distal disminuyendo su capacidad de reabsorción de sodio.

Por otra parte los trabajos de Villarreal y col. (28) sobre angiotensina y transporte renal de sodio le permiten llegar a las conclusiones de que la filtración glomerular permanece igual en la mayoría de los pacientes hipertensos, aunque se ha observado aumento o disminuciones en otros, lo cual hace difícil decidir si la natriurésis se debe a una inhibición tubular del transporte del sodio o no, en tanto que el flujo plasmático renal disminuye por aumento de la resistencia arteriolar aferente y eferente, y la excreción de agua sigue un curso similar al de la excreción del sodio.

La acción excretora de sales producida por la angiotensina es modificada en grado variable por la actividad de ciertas drogas hipotensoras, entre ellas la Reserpina y la Guanetidina (29), las cuales provocan una notable natriurésis en perros pretratados con dichas drogas y que posteriormente reciben dosis de angiotensina.

Las drogas bloqueadoras del simpático, como la Guanetidina, al prevenir la liberación de catecolaminas y modificar por lo tanto la resistencia vascular segmentaria intrarrenal y la presión intratubular (30) promueve la excreción de sodio. Hollander y Judson observaron en pacientes hipertensos con aumento de la capacidad excretora de sodio que el tratamiento con drogas hipotensoras como Reserpina y Hexamethonium, podía reducir significativamente hacia los valores normales la excreción de dicha sal. Thompson y col. (31) también demostraron que la reducción de la presión arterial por medios quirúrgicos o médicos va seguida de una disminución de la capacidad excretora de sodio.

Por los resultados obtenidos en el presente trabajo se puede decir que la combinación farmacológica de Hidracarbazina y Pempidina además de su acción hipotensora por su mecanismo de acción dirigido a reducir el tono aumentado de los vasos periféricos, antagonizar y reducir la actividad de la serotonina y de las catecolaminas, factores estos que son parte de los muchos determinantes de la hipertensión arteriar sistémica, parecen tener una evidente acción indirecta sobre la función renal que controla el agua y los electrolitos, ya que favorecen en un alto porcentaje de casos la saliuurésis y la diuresis, factores estos también benéficos en el control de la hipertensión arterial sistémica.

El mecanismo de cómo estas drogas actúan sobre las citadas funcio-

nes renales de excreción de sodio, potasio y agua no se conoce exactamente, pero uno probable, sería el de que al modificar la resistencia vascular intrarrenal y la presión intratubular, favorecerían el flujo plasmático renal y la filtración glomerular, lo cual haría que continuase y aún aumentare la natriurésis y la diuresis durante la normalización de la presión arterial.

Además, la reabsorción y excreción tubular de sodio, pueden ser modificadas por factores físicos intrarrenales, como lo han sugerido Martino y Earley (32), y Selkurt (25, 33); según estos investigadores, la sola vasodilatación renal puede disminuir la reabsorción y aumentar la excreción del sodio, en tanto que la presión de perfusión renal se relaciona directamente con la excreción de sodio e inversamente con su reabsorción, cuando los cambios de presión se transmiten a lo largo de la circulación intrarrenal.

Otro mecanismo probable sería el relacionado con el control de elaboración y liberación de la renina, ya que según Kaneko y col. (34), parece que el umbral de la presión arterial para su liberación, se encontraría desviado hacia un nivel más alto en el riñón isquémico, de lo cual resultaría que al descender la presión arterial sistémica a los niveles normales, se rebasaría dicho umbral, provocándose una mayor liberación de renina y por lo tanto formación de más angiotensina activa, la cual iría a actuar sobre la función tubular que controla la reabsorción del sodio.

Para explicar la reducción de la natriurésis que presentaron los casos 1-HT y 5-HT durante el período de tratamiento, existe la posibilidad de que aquí pudo presentarse una mayor capacidad de reabsorción tubular de sodio al reducirse la liberación de renina, bien al mejorar la isquemia renal por la vasodilatación intrarrenal, o bien porque el umbral de la presión arterial que controla la liberación de renina, no sufrió un desplazamiento muy marcado hacia niveles más altos del existente durante el período pre-isquémico.

R E S U M E N

Se trató en el presente trabajo de indagar la actividad que sobre la función renal de control en el manejo del agua y de los electrólitos sodio y potasio, tienen las drogas Hidracarbazina y Pempidina, utilizadas en el tratamiento de la hipertensión arterial, para lo cual se emplearon ratas albinas Wistar a las cuales se les provocó una hipertensión arterial

crónica por isquemia renal, habiéndoseles realizado igualmente balances de los electrólitos y agua durante 3 períodos diferentes: a) de pre-isquemia, b) de isquemia renal con hipertensión arterial, y c) de reducción de la presión con tratamiento.

Se presentan los diversos resultados obtenidos en forma de cuadros comparativos y se analizan a la luz de los conocimientos actuales sobre dicho campo.

En líneas generales se pudo apreciar que durante el período de hipertensión arterial por isquemia renal se presentó una notable natriuresis y diuresis en comparación con el período preisquémico, y que al normalizarse los valores de la presión arterial con el tratamiento a base de drogas hipotensoras (Hidracarbazina con Pempidina), en un porcentaje superior al 50%, la natriuresis y la diuresis continuó, y aún más aumentó.

Finalmente se exponen los probables mecanismos responsables de las respuestas obtenidas, sugiriéndose que las drogas hipotensoras utilizadas en este experimento al aumentar el flujo renal o al favorecer una mayor liberación de renina, tienden a mantener la natriuresis y la diuresis, durante la normalización de la presión arterial.

S Y N O P S I S

In this work the actions of Hydrocarbazine and Pempidine, used as hypotensive drugs, on the renal control of water and electrolytes were studied.

Wistar rats were made hypertensive by renal ischemia and divided in two groups: one without treatment and the other treated with a combination of the above mentioned drugs.

The blood pressure was determined by indirect sphygmomanometry, and water and electrolytes balances, performed in the following conditions in each animal: a) pre-ischemia; b) ischemia with arterial hypertension, and c) normalization of blood pressure by the anti-hypertensive drugs.

During the ischemic period a noticeable natriuresis and diuresis was observed in relation to the pre-ischemic condition; when the blood pressure was normalized in the group treated with the hypotensive drugs it was observed that in 50% of the cases the natriuresis and the diuresis persisted.

The mechanism of this response could be and increase of the renal plasma flow or a major release of renin, both factors favoring the natriuresis and the diuresis.

A G R A D E C I M I E N T O

El autor agradece la colaboración de la Señorita Lillyam Ortiz G. técnica de laboratorio del Departamento de Fisiología.

B I B L I O G R A F I A

- 1 Wakerlin, G. From Bright toward light: The story of hypertension Research. *Circulation*. 26: 1, 1962.
- 2 Goldblatt, H., J. Lynch, R. F. Hanzal and W. W. Summerville. *J. Exp. Med.* 59: 347. 1934.
- 3 Page, I. H. and O. M. Helmer. *J. Exp. Med.* 71: 29. 1940.
- 4 Braun-Menéndez, E., J. C. Fasciolo, L. F. Leloir and J. M. Muñoz. *C. R. Soc. Biol. (Paris)*. 133: 73. 1940.
- 5 Tobian, L. Interrelationship of electrolytes, yuxtaglomerular cells and hypertension. *Physiol. Rev.* 40: 280. 1960.
- 6 Laragh, J. E., M. Angers, W. G. Kelly, and S. Lieberman. Hypotensive agents and pressor substances: Secretory rate of Aldosterone in Man. *J. Am. Med. Assoc.* 174: 234. 1960.
- 7 Laragh, J. H., P. J. Cannon, C. J. Bentzel and J. I. Meltzer. Angiotensin II, Norepinephrine and renal transport of electrolytes and water in normal Man and in cirrhosis with ascites. *J. Clin. Invest.* 42: 1179. 1963.
- 8 Brown, J. J., D. L. Davies, A. F. Lever, and J.I.S. Robertson. Influence of sodium loading and sodium depletion on plasma renin in man. *Lancet*. 2: 278. 1963.
- 9 Scornik, D. A., and A. C. Paladini. Significance of blood angiotensin levels in different experimental conditions. *Can. Med. Asso. J.* 90: 269, 1964.
- 10 Rinnion, P. F., J. O. Davis, T. C. Brown, and M. J. Olichney. Mechanism regulating Aldosterone secretion during sodium depletion. *Am. J. Physiol.* 208: 655. 1965.
- 11 Vander, A. J., and R. Miller Control of renin secretion in the anesthetized dog. *Am. J. Physiol.* 207: 537. 1964.
- 12 Tribe, C. R., and R. H. Heptinstall. The Yuxtaglomerular apparatus in scarred kidneys. *Brit. J. Exper. Pathol.* 46: 339. 1965.
- 13 Grollman, A. A simplified procedure for inducing chronic renal hypertension in the mammals. *Pro. Soc. Exp. Biol. and Med.* 57: 102. 1944.
- 14 Drury, D. R. Production by new method of renal insufficiency and hypertension in rabbit. *J. Exper. Med.* 68: 693. 1938.
- 15 Kempf, G. P., and I. H. Page. Production of experimental hypertension and the indirect determination of systolic arterial pressure in rats. *J. Lab. and Clin. Med.* 27, 9: 1192, 1942.
- 16 Bargeton, D., et J. Boquet. Etude de l'action hypotensive sur le rat intact et éveillé de edux dérivés de la Pyridanine. *Arch. Int. Pharmacodyn.* 137: 428. 1962.
- 17 Schmitt, H. et H. Schmitt. Etude pharmacologique d'un nouvel hypotenseur a longue durée d'action: la 1-Hydrazino 4-carboxamido pyridanine. *J. de Physiol.* 52: 525. 1960.
- 18 Spinks, A. and E. Young. Polyalkylpiperidines: a new series of ganglion-blocking agents. *Nature. (G.B.)*. 181: 1397. 1958.
- 19 Corne, S. J. and N. D. Edge. Pharmacological properties of Pempidine, a new ganglionblocking compound. *Brit. J. Pharmacol. Chemother.* 13: 339. 1958.
- 20 Mc. Queen, E. G., and R.B.I. Morrison. The effects of synthetic Angiotensin and Noradrenaline on Blood Pressure and Renal Function. *Brit. Heart. J.* 23: 1. 1961.

- 21 Brown, J. J. and W. S. Peart. The effect of Angiotensin on urien flow and electrolyte excretion in hypertensive pacients. *Clin. Sci.* 22: 1-17, 1962.
- 22 Schmid, H. E. Jr. Renin, a physiologic regulator of renal hemodynamics? *Circulation Res.* 11: 185, 1962.
- 23 Feldberg, W. and G. P. Lewis. The action of peptides on the adrenal medulla. Release of adrenaline by bradykinin and angiotensin. *J. Physiol (London)*. 171: 98. 1964.
- 4 Hollander, and Judson. Electrolyte and water excretion in arterial hypertension. *J. Clin. Invest.* 36: 1460. 1957.
- 25 Selkurt, E. F. Effect of pulse pressure and mean arterial pressure modification on renal hemodynamics and electrolyte an water excretion. *Circulation.* 4: 541. 1951.
- 26 Epstein, F. H., R. S. Post, and M. Mc. Dowell. The effect of an arteriovenous fístula on renal hemadynamics and electrolyte excretion. *J. Clin. Invest.* 32: 233, 1953.
- 27 Del Greco, F. Effects of valine-5-angiotensin II on excretion of water and salt in primary and secondary hupertension. *Proc. Soc. Exp. Biol. N. Y.* 107: 943. 1961.
- 28 Villarreal, H., H. Arcila, J. Díaz, and P. Sierra. Effect of Angiotensin on the renal transport of sodium in Essencial Hypertension. *Circulaoion.* 35: 889. 1967.
- 29 Mc. Giff, J. C. Natiuretic effect of Angiotensin in Dogs revealed after administration of Reserpine and Guanethidine. *Circulation. Res.* 20: 664. 1967.
- 30 Chang, C. C., E. Costa, and B.B. Brodie. Interaction of Guanethidine with adrenergic neurons. *J. Pharmacol. Exp. Therap.* 147: 303, 1965.
- 31 Thompson, J. E., T. F. Silva, D. Kinsey, and R. H. Smithwick. The effects of acute salt loads on the urinary sodium output of normotensive and hypertensive patients before and after surgery. *Circulation.* 10: 912. 1954.
- 32 Martino, J. A., and L. E. Earley. The mechanism of the Reserpine-induced anti-diuresis in the rat. *J. Clin. Invest.* 46: 1963. 1967.
- 33 Selkurt, E. E., I. Womack, and W. N. Dailey. Mechanism of matriuresis and diuresis during elevated renal arterial pressure. *An. J. Physiol.* 209: 95. 1965.
- 34 Kaneko, Y., T. Ikeda, T. Takeda, and H. Ueda. Renin release in renovascular hypertension *J. Clin. Invest.* 46: 705. 1967.

DISFUNCION CEREBRAL MINIMA I

Informe de 100 casos.

Dr. Iván Jiménez R. *
Dra. Lucía Márquez de Gómez **
Dr. Ignacio Escobar M.

Síndrome de daño cerebral mínimo (1,2), daño cerebral no motor (3), disfunción cerebral mínima (4), disritmia cerebral subconvulsiva (5), desórdenes del comportamiento en la niñez (4, 6, 7), desorden de impulso hiperkinético (8), parálisis cerebral mínima (9), etc., son algunos de los muchos nombres que se usan para designar un cuadro clínico bien definido, caracterizado por transtornos de la conducta en la niñez y consistentes en hiperactividad, transtornos de la atención, conducta variable, impulsividad, irritabilidad, pobre rendimiento escolar, etc. (3,8,10,11).

En una revisión de la literatura, encontramos que existe una gran confusión no sólo en cuanto al nombre dado a la entidad, sino en cuanto a su etiología y fisiopatología (12,13). El cuadro clínico por el contrario, está bien definido, con acuerdo general entre los autores acerca de sus manifestaciones.

* Departamento de Fisiología.

** Departamento de Psiquiatría.

Facultad de Medicina. Universidad de Antioquia.
Medellín, Colombia S. A.

En la última década se ha visto un creciente interés en el Síndrome, con marcado aumento de la literatura médica sobre el tema, pero es escaso el avance que se ha logrado en el entendimiento de la entidad, pues la mayoría de las publicaciones se refieren a presentación de casos y resultados de tratamientos, o son revisiones que muy poco añaden a los conocimientos sobre las causas del Síndrome. Muchos autores recalcan la necesidad de una investigación etiológica y fisiopatológica (1,2,3) la cual, sin embargo, no ha sido efectuada hasta el presente.

Más recientemente en Octubre de 1963, (14) se reunió en Chicago un comité encargado de la planeación para el estudio de la Disfunción Cerebral Mínima, el cual acordó designar 3 grupos de trabajo (Task Forces) con la siguiente distribución:

Grupo I Terminología e identificación del niño.

Grupo II Servicios disponibles y requeridos, y necesidades de diagnóstico y tratamiento.

Grupo III Investigación básica y aplicada.

Estos grupos de trabajo han sido encargados de la organización y planeación de los estudios sobre la enfermedad, en las áreas respectivas*.

Nosotros iniciamos un estudio comparativo de las anomalías electroencefalográficas en esta entidad, pero en vista del enorme número de niños con trastornos de la conducta encontrada en nuestro medio, decidimos elaborar un trabajo más completo, que incluyera no sólo el estudio de las anomalías electroencefalográficas, sino también una investigación de la etiología y fisiopatología. Consideramos importante este estudio porque se trata de un tema al cual se le ha prestado poca atención en nuestro medio, a pesar del alto número de niños que presentan el trastorno. Con base en las anteriores consideraciones podemos definir los propósitos de esta investigación en la siguiente forma:

1) Análisis del estado actual de la disfunción cerebral mínima (DCM) y estudio del cuadro clínico y de los resultados de los exámenes especiales efectuados en los primeros 100 pacientes. II) Estudio de la etiología y fisiopatología del trastorno por medio del análisis de un gran número de casos que serán acumulados en pocos años, pues son

* Según el concepto expresado por el Doctor R. S. Paine en su reciente visita a esta Facultad, la frecuencia de esta entidad en los EE. UU. es de 5% en la población infantil.

muy comunes entre nosotros; se buscarán también los métodos más adecuados, en nuestro medio, para la prevención y atención médica y pedagógica de este tipo de paciente, ya que por su frecuencia y por las repercusiones sociales que acarrea, merecen mayor consideración. III) Estudio detallado de las anomalías electroencefalográficas que ocurren en los niños con trastornos de conducta comparándolas con un grupo control de niños escolares normales.

Debido a la extensión del trabajo consideramos necesario dividir su publicación en tres partes. En esta primera, nos referiremos a la parte I de los propósitos de esta investigación.

MATERIALES Y METODOS

Selección de Pacientes: Los niños incluidos en este estudio fueron seleccionados con miras a obtener un grupo de pacientes con trastornos de conducta y aprendizaje que pudieran ser catalogados como casos de D.C.M. y fueron descartados los que presentaban al examen médico preliminar, defectos físicos, enfermedades crónicas, retardo mental o historia de convulsiones, etc., pues todas estas entidades pueden originar trastornos de la conducta similares a los producidos por la DCM. (15, 17).

La selección de pacientes se hizo tanto en casos hospitalizados como en clientela particular y por lo tanto representan todos los niveles socioeconómicos.

Historia clínica: A los pacientes seleccionados para el estudio se les hizo una historia clínica *especialmente elaborada* con los siguientes propósitos:

1) Investigación de las causas etiológicas de la DCM, y para ello se incluyen todos los factores reconocidos como productores de daño cerebral, los cuales fueron seleccionados después de una exhaustiva revisión bibliográfica. (12, 13, 16, 17). Se investigaron también otros datos importantes desde el punto etiológico, tales como antecedentes familiares y personales, medio ambiente, etc.

2) Una revisión del cuadro clínico, pues los síntomas principales vienen siendo repetidos continuamente por los diversos autores desde 1950 y creemos conveniente una actualización de dicho cuadro clínico.

Por considerarlo de utilidad para la evaluación de nuestro trabajo y porque puede servir de guía a otras investigaciones incluimos un modelo de la historia. Debido al alto número de datos investigados, esta fue elaborada por el sistema de tarjetas I.B.M., el cual facilita grandemente el análisis y correlación de los datos obtenidos.

TARJETA Nº 1

ANTECEDENTES FAMILIARES Y PERSONALES

Nombre _____	Empleado	2
2.3.4 Nº de Orden _____	Independiente ó	
5.6 Edad _____	comerciante	3
Sexo: M - 1. F - 2	Profesional ó	
	Industrial	4

ANTECEDENTES FAMILIARES

ENFERMEDADES IMPORTANTES

a) De la madre:

8.9 Edad _____		26 Psiquiátricas	NO-0	SI-1
10 Ocupación:		27 S. Nervioso	0	1
Ninguna	0	28 Circulatorias	0	1
Obrera	1	29 Respiratorias	0	1
Empleada	2	30 Digestiva	0	1
Independiente	3	31 Endocrinas	0	1
Profesional	4	32 Genito-urinarias	0	1
Of. Domésticos	5	33 Músculo esquelético	0	1
11 Número de Hijos		c) Generales:		
12 Abortos _____		34 Retardo mental		
13 Mortinatos _____		35 Epilepsia		
14 Anormales _____		36 Psicosis		
		37 Alcoholismo		

ENFERMEDADES IMPORTANTES

15 Psiquiátricas	NO-0	SI-1	38 Trastornos de conducta en hermanos.	0	1
16 S. nervioso	0	1	39 Trastornos de conducta en otros familiares	0	1
17 Circulatorias	0	1			

OTRAS ENFERMEDADES FAMILIARES

18 Respiratorias	0	1	40 Psiquiátricas	NO-0	SI-1
19 Digestivas	0	1	41 S. nervioso	0	1
20 Endocrinas	0	1	42 Circulatorias	0	1
21 Genito-urinarias	0	1	43 Respiratorias	0	1
22 Músculo esquelético	0	1	44 Digestivas	0	1
b) Del padre:			45 Endocrinas	0	1
23-24 Edad _____			46 Genito-urinarias	0	1
25 Ocupación:			47 Músculo esquelético	0	1
Ninguna	0				
Obrero	1				

ANTECEDENTES PERSONALES			
	57	Gemelar	0 1
	58	Toxemias	0 1
a) Prenatales:			
48	Enfermedades febriles durante el embarazo:		59.60 Edad que tenía la madre — años
		Ninguna	0
		Varicela	1
		Rubeola	2
		Viruela	3
		Sarampión	4
		Paperas	5
49	Amenaza de aborto	NO-0 SI-1	61 Dificultad para quedar encinta NO-0 SI-1
50	Drogas durante la gestación	0 1	62 No. de Orden del parto —
51	Duración del embarazo	— meses	63 Clase de parto:
52	Rayos X	0 1	Normal 1
53	Traumatismos	0 1	Precipitado 2
54	<i>Estado emocional de la madre:</i>		Prolongado 3
		Normal	Sin investigar 9
		Depresión	1
		Angustia	2
		Obsesión	3
55	Incompatibilidades sanguíneas	NO-0 SI-1	64 Presentación Cefálica 1 Podálica 2
56	Hemorragia vaginal en los últimos meses	0 1	65 Forceps NO-0 SI-1
			66 Anestesia Ninguna 0 Pentotal 1 Gas 2 Local 3 Sin investigar 9
			67 Cianosis ó asfisia NO-0 SI-1
			68.69 Peso al nacer — kg.
			70 Incubadora NO-0 SI-1
			71 Ganó peso normalmente? NO-0 SI-1

TARJETA Nº 2

ANTECEDENTES PERSONALES Y MEDIO AMBIENTE

c) Fases del desarrollo:		Otros	2		
5	Alimentación maternas	1 33	Clase socio-económica:		
	Alimentación Artificial	1	Alta	3	
6.7	Caminó a los — meses		Media	2	
8.9	Habló a los — meses		Baja	1	
10	Tranquilo	NO-0	SI-1	34	Matrimonio equilibr. NO-0
					SI-1
11	Inquieto	0	1	35	Con frecuentes
12	Irritable	0	1		separaciones 0 1
13	Llorón	0	1	36	Con ausencias continuas
					de uno de los cónyuges 0 1

d) Enfermedades Sufridas:

14	Mening. ó Encefal.	NO-0	SI-1	MEDIDAS DISCIPLINARIAS	
15	Paperas	0	1		
16	Viruela	0	1	37	Inconsistentes NO-0 SI-1
17	Sarampión	0	1	38	Indulgentes 0 1
18	Tosferina	0	1	39	Estrictas 0 1
19	Rubeola	0	1	40	Castigos físicos exagerad. 0 1
20	Neumonía	0	1	41	Preferencias paternas por
21	Desnutrición	NO-0	SI-1		alguno de los hijos 0 1
22	Deshidratación	0	1	42	Padre calificado como
23	Alergias	0	1		guía y protector 0 1
24	Intoxicación	0	1	43	Madre equilibrada 0 1
25	Anemias	0	1	44	Superprotectora 0 1
26	Traumas Craneanos	0	1	45	Perfeccionista 0 1
				46	Rechazo franco 0 1

c) Equivalentes convulsivos:

27	Automatismos	NO-0	SI-1	47	Actitud del niño frente a
					su padre:
28	Mareos	0	1		Buena 1
29	Espasmos del solloso	0	1		Inseguro 2
30	Terrores nocturnos	0	1		Rechazo 3
31	Rabias	0	1	48	Actitud del niño frente
					a su madre:
					Buena 1
					Inseguro 2
					Rechazo 3

MEDIO AMBIENTE

a) En el hogar:		Buena	1		
		Inseguro	2		
		Rechazo	3		
32	Niño criado por:	49	Sociabilidad:		
	Sus padres	1	Mala	0	

Regular	1		58	Actitud paterna		
Buena	2			Rechazo	0	
b) En la calle:				Indiferente	1	
50 Compañeros de juego				Exigente	2	
cumplido	NO-0	SI-1		Acepta	3	
51 Ausencias prolongadas			59	Actitud del maestro		
del hogar	0	1		Rechazo	0	
52 Deportes	0	1		Indiferente	1	
53 Participación en pandillas	0	1		Exigente	2	
54 En actividad de grupo				Acepta	3	
como Boy-Scout	NO-0	SI-1	60	Actitud de los compañeros:		
c) En la escuela:				Rechazo	0	
55 Tipo de escuela				Indiferente	1	
Sin escuela	0			Exigente	2	
Pública	1			Acepta	3	
Privada	2		61	Hace sus tareas		
56 Curso actual				cumplido	NO-0	SI-1
Kinder	0		62	Conducta		
Primero	1			Mala	0	
Segundo	2			Regular	1	
Tercero	3			Buena	2	
Cuarto	4		63	Inestabilidad física	NO-0	SI-1
Quinto	5		64	Capacidad de concentración		
Bachillerato				Mala	0	
57 Rendimiento				Regular	1	
Malo	0			Buena	2	
Regular	1		65	Conflictividad	NO-0	SI-1
Bueno	2					

TARJETA Nº 3 SINTOMATOLOGIA Y EXAMENES ESPECIALES

	a) Síntomas primarios:			29 Movimientos rítmicos	0	1
5	Actividad física			30 Enuresis	0	1
	Disminuída	0		31 Onicofagia	0	1
	Normal	1		32 Sueño		
	Aumentada	2		Intranquilo	0	
6	Atención			Normal	1	
	Mala	0		Sonambulismo	2	
	Regular	1		c) Estado emocional:		
	Buena	2		33 Comportamiento durante		
7	Comportamiento variable			la entrevista:		
	día a día	NO-0	SI-1	Malo	0	
8	Irritable	0	1	Cooperativo	1	
9	Impulsivo	0	1	34 Alerta	NO-0	SI-1
10	Agresivo	0	1	35 Apocado	0	1
11.12	Edad a la cual se inició			36 Lenguaje		
	la DCM	—	años	Anormal	0	
	Sin investigar	00		Normal	1	
	b) Síntomas secundarios:			d) Exámenes especiales:		
13	Ansiedad	NO-0	SI-1	37.38.39 Cociente intelectual		—
14	Inmadurez emocional	0	1	40 Inteligencia práctica:		
15	Desobediencia	0	1	Baja	0	
16	Mitomanía	0	1	41.42.43 Atención I.E.		—
17	Delincuencia	0	1	Normal	1	
18	Cleptomanía	0	1	Superior	2	
19	Terquedad	0	1	44.45 IENTD		—
20	Problemas sexuales	0	1	46 Curva:		
21	Coprolalia	0	1	Distorsionada	0	
22	Crueldad	0	1	Normal	1	
23	Destrucción	0	1	Rorschach		
24	Obsesiones	0	1	47 Calidad:		
				Pobre	0	
				Rica	1	
				48 Personalidad:		
				Extratensiva	1	
				Introvertida	2	
				Coartativa	3	
				Ambigüa	4	
				49 Angustia	NO-0	SI-1
				50 Oposición	0	1
27	Zurdo	NO-0	SI-1	51 EEG Actividad básica		—
	b) Hábitos anormales:			52 EEG anomalías		—
28	Tics	NO-4	SI-1			

EVALUACION DEL NIÑO

Exámenes Especiales:

Pruebas de inteligencia.

Se obtuvo el cociente intelectual por medio de la Escala Métrica Mental de Terman Merrill. (18).

La inteligencia práctica se estudia utilizando la Escala de Ejecución de Pintner Patterson.

Pruebas de Atención.

En la evaluación de esta cualidad intelectual, se han seguido varios procedimientos tales como el taquistoscopio, que es un aparato costoso y complicado, y sólo apropiado para laboratorios de psicotecnia. Existen otros métodos más sencillos y prácticos, siendo los más utilizados los llamados "test de tachado", consistentes en la selección perceptiva visual y tachado de una letra determinada, un dígito, un signo, una figura, un color, entre cientos de motivos similares, la prueba se verifica en forma ininterrumpida lo cual demanda la máxima atención posible.

El método utilizado por nosotros fue elaborado por el Dr. Rafael Crespo en Cuba (19) quien la estandarizó en varios miles de niños. Consiste en el tachado selectivo de vocales en una hoja impresa, en la cual, cada 3 renglones aparecerá repetida 15 veces la vocal seleccionada; cada 3 renglones podrá construirse un quebrado que tenga como denominador 15 y como numerador el resultado del total de aciertos. Cada uno de los quebrados se convierte a porcentaje y con éste se construye el prosexigrama de la atención. En la evaluación de la prueba se tienen en cuenta el tiempo, las omisiones y los errores. De la precisión en la ejecución se obtiene el Índice de Exactitud; del tiempo empleado, el Índice de Eficiencia Neta en Trabajo Dado (IENTD). Como ejemplo incluimos 2 prosexigramas, uno normal y otro anormal (Fig. 1).

Pruebas de Personalidad. Se utilizó la prueba de Rorschach (20), suficientemente conocida, en 50 de los casos estudiados.

Electroencefalograma (EEG). Se registró el EEG en todos los pacientes y también en 100 niños normales de la misma edad que sirvieron como controles. Los registros fueron hechos por el método internacional denominado sistema 10-20 (21).

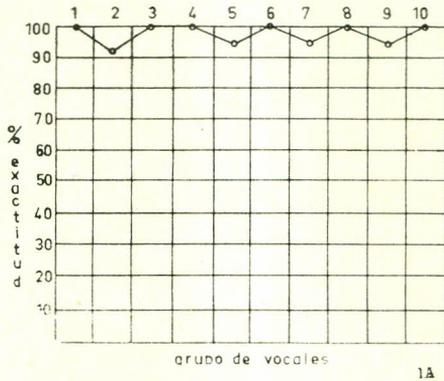


Fig. 1.a. Prosexigrama - Curva normal.

Manejo de los datos.

Los datos de la historia y los resultados de los exámenes especiales se trasladan a un cuadro especial de tabulación, usando la clave numérica anotada en la historia clínica, (Fig. 2). Partiendo de este cuadro se elaboran las tarjetas I.B.M. (Fig. 3).

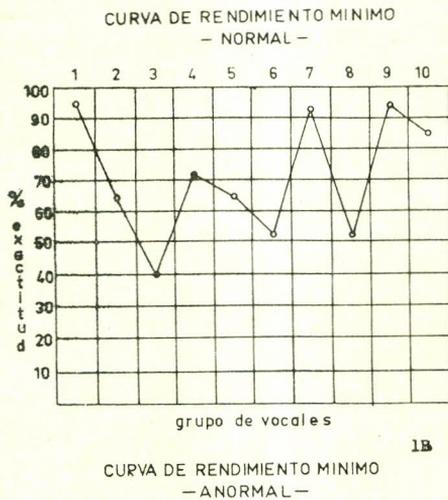


Fig. 1.b. Prosexigrama - Curva anormal.

RESULTADOS

Edad actual.

La distribución por edades de los 100 niños estudiados fue la siguiente:

Años	Nº Niños
5	4
6	9
7	14
8	22
9	23
10	8
11	10
12	3
13	2
14	5
15	1

Como puede observarse este grupo de niños está en edad escolar, y fue escogido así puesto que los trastornos de conducta siempre se hacen más manifiestos o aparecen al iniciar el niño sus estudios, habiendo pasado desapercibidos en el hogar.

Sexo.

De los 100 casos estudiados 65 fueron niños y 35 niñas. No existe estadística valedera a este respecto con las cuales pudiéramos comparar nuestros resultados, pero creemos que pueda ocurrir el mismo fenómeno que se presenta en los niños con retardo mental. En éstos, las estadísticas indican que es más frecuente en los varones (22), pero ello se debe a que los padres se preocupan más por la rehabilitación de los niños que de las niñas. En la DCM, los varones son de más difícil manejo en los hogares y se busca más comúnmente ayuda médica para ellos; por lo tanto no podemos concluir que la DCM sea más frecuente en un sexo que en el otro.

Edad en la cual se iniciaron los trastornos.

En el primer año	72 Casos
En el segundo año	2 Casos
En el tercer año	8 Casos
En el cuarto año	0 Casos
En el quinto año	4 Casos
En el sexto año	4 Casos
En el séptimo año	8 Casos
En el octavo año	2 Casos

Podemos ver que un alto porcentaje de iniciación de los trastornos de conducta (72%) corresponden al primer año de vida manifestándose por inquietud, irritabilidad y llanto. Este dato puede ser muy importante para posteriores consideraciones etiológicas.

Fases de Desarrollo.

Las edades a las cuales los niños estudiados comenzaron a caminar, fueron:

A los 9 Meses	= 6
A los 10 Meses	= 3
A los 11 Meses	= 7
A los 12 Meses	= 25
A los 13 Meses	= 20
A los 14 Meses	= 11
A los 15 Meses	= 5
A los 16 Meses	= 3
A los 17 Meses	= 5
A los 18 Meses	= 10
A los 19 Meses	= 2

En general se observa un moderado retardo en la maduración motora.

Lenguaje

La aparición del lenguaje se produjo según el siguiente cuadro:

A los 18 meses ó antes	= 56
De 19 a 24 meses	= 28
De 25 a 36 meses	= 12
De 36 meses ó más	= 2

Si tomamos los 18 meses como la edad normal para la iniciación del lenguaje, encontramos que el 46% de niños con comienzo diferido del lenguaje, resulta sumamente alto. Se ha dicho que en niños con DCM, el desarrollo del lenguaje es lento, (23,24) dato este que confirmamos plenamente en nuestro trabajo. De otra parte encontramos que en el momento del examen, 20% exhibieron anomalías en el lenguaje, consistentes especialmente en defectos de pronunciación; fue además frecuente la observación de dificultades en el aprendizaje de la lectura y de la escritura.

Síntomas primarios: Algunos autores han dividido los síntomas principales de la DCM en primarios y secundarios (7,8,9,25). Los primarios son los síntomas fundamentales considerados por algunos autores como "evidencia de daño cerebral" (1,3,8,25). Aunque tal evidencia de daño es muy discutible, la división establecida es útil desde el punto de vista clínico.

Por otro lado, los padres del niño describen sus problemas de conducta en forma muy variada, pues valoran diferentemente la sintomatología de acuerdo con factores emocionales, culturales, ambientales, sociales, etc. Sin embargo en este cuadro clínico presentado en forma diversa, se reconocen los siguientes síntomas primarios:

a) *Inestabilidad física:* El niño se mueve constantemente "como impulsado por una fuerza interna", tocando los objetos a su alcance sin propósito aparente; "no se está quieto un minuto" dicen frecuentemente las madres. En otros casos, este síntoma se manifiesta no por movimientos de locomoción, sino por movimientos de las extremidades; el niño mueve continuamente las piernas o las manos, como para cambios de posición; aparentemente es incapaz de estarse totalmente inmóvil por más de breves instantes. En muchos de nuestros casos hemos observado este tipo de inestabilidad durante los registros electroencefalográficos cuando el niño debe estarse quieto durante el tiempo del examen.

La inestabilidad puede ser de dos tipos: 1) Una inestabilidad controlada por la capacidad reflexiva del niño, en la cual no hace daños ni se expone a peligros. 2) Una inestabilidad irreflexiva en la cual el niño provoca daños por su inquietud y se expone a peligros físicos, se cae, se quema, no prevee consecuencias ni adquiere experiencia.

En nuestros casos encontramos que el 17% de los niños demostraron inestabilidad desde los primeros meses de vida y que el 72% eran ya inestables entre el primero y segundo año. En la edad escolar, la inestabilidad se encontró en el 87%.

b) *Transtornos de la atención.* Los transtornos de la atención constituyen uno de los síntomas más constantes e importantes de la DCM. La mayoría de los autores están de acuerdo que la atención es mala o deficiente y que sólo puede mantenerse por cortos períodos de tiempo. El niño se distrae muy fácilmente por causas triviales; los maestros y las madres se quejan constantemente de la desatención o falta de concentración de estos niños, siendo esta una de las causas que más contribuyen a las fallas escolares.

Consideramos, sin embargo, que los transtornos de la atención están mal estudiados pues no se han utilizado suficientemente las pruebas existentes para medirla, las cuales pueden dar una mejor evaluación de dicho transtorno. En nuestro trabajo prestamos especial cuidado al estudio de la atención y obtuvimos los siguientes resultados:

Indice de Exactitud:

Normal	(entre 95% y 100%)	57%
Moderadamente bajo	(entre 86% y 94%)	22%
Muy bajo	(por debajo de 86%)	21%

Indice de Eficiencia Neta en Trabajo Dado: obtenido dividiendo el Indice de Exactitud por el tiempo empleado en segundos.

Normal	(por encima de 31%)	33%
Moderadamente bajo	(entre 25 y 30%)	41%
Muy bajo	(por debajo de 25%)	26%

Curva de la atención o prosexigrama. Los resultados fueron los siguientes:

Normal	60%
Anormal	40%

Los casos con Indice de Exactitud moderadamente bajo y muy bajo corresponden a niños con disprosexia, constituyendo una disfunción de la atención. En ellos el Indice de Eficiencia Neta en Trabajo Dado es breve, lo que se valora negativamente, pues se obtiene a causa de una ejecución superficial, precipitada e irresponsable. Esto ocurre frecuentemente en los niños con serios transtornos de la personalidad de causa orgánica, según opina el autor de la prueba de atención utilizada (19).

Cuando el tiempo empleado es normal, el diagnóstico de la disprosexia es más benigno, y cuando el tiempo es dilatado, el verdadero resultado es una hipodisprosexia. El Índice de Eficiencia Neta en Trabajo Dado, moderadamente bajo o muy bajo, se califica como hipoprosexia y supone una deficiente dotación de la capacidad atenta.

En la curva de la Atención encontramos que a mayor inestabilidad emocional y psicomotora, más repetidos, profundos y cerrados serán los ángulos del trazado, por la alternancia de éxitos y fracasos en la ejecución del tachado. A cocientes intelectuales normales o superiores debe corresponder una atención eficiente, pero ocurre que ésta puede perturbarse frustándose en su rendimiento a expensas de trastornos emocionales o funcionales. La atención es una condición de la inteligencia, básica y primordial para toda función consciente. Existe el decir popular de que "el que no atiende no aprende".

Correlacionando el Índice de Exactitud, el Índice de Eficiencia Neta en Trabajo Dado y la lectura de la curva, podemos concluir que el 67% de los niños con DCM tienen una atención moderadamente baja o muy baja.

c) *Conducta variable*: Es característico que la conducta del niño varíe de una manera impredecible; a veces los síntomas de la entidad están muy acentuados y otras veces están ausentes. La mejor descripción de este síntoma, lo hacen las madres al decir que el niño tiene "días buenos y días malos".

El 91% de nuestros pacientes presentaban conducta variable con amplias fluctuaciones, poniendo de manifiesto la pobre regulación y control de dicha conducta. Esta inestabilidad emocional puede ser influenciada por los sentimientos de ambivalencia desarrollados en el niño como consecuencia de la conducta inadecuada de los mayores.

d) *Impulsividad*: El niño actúa primero y piensa después; es la conducta del niño menor en donde predominan las reacciones instintivas con capacidad reflexiva disminuida o ausente. Frecuentemente estas características llevan al niño a manifestaciones de agresividad contra otras personas, contra sí mismo, o contra objetos.

En nuestros casos encontramos que el 93% presentan impulsividad y agresividad. El 58% mostraban además verdaderas crisis de rabia.

e) *Irritabilidad*: Cuando el niño se encuentra ante situaciones de frustración puede reaccionar explosivamente con manifestaciones de irritación o de ira, o reacciona con insatisfacción y llanto, debido a que su nivel de tolerancia es muy bajo. Posteriormente, los conflictos con el

medio ambiente aumentan la intensidad de los síntomas. Este tipo de trastornos de la conducta, ha sido también llamado en adultos reacción catastrófica, porque el sujeto reacciona ante situaciones de menor importancia, como si ellas fueran inmensas y devastadoras; 89% de los casos mostraron este síntoma.

f) *Pobre rendimiento intelectual y conducta inadecuada en la escuela.* Cuando el niño inicia sus estudios, los trastornos de conducta adquieren mayor importancia por interferir con el rendimiento escolar, lo cual se debe principalmente a la inestabilidad física y mental, y a que en ocasiones tienen dificultades para el pensamiento abstracto, principalmente las matemáticas. Muchos de nuestros casos son llevados a consulta por insinuación de los maestros quienes consideran que el niño tiene alguna deficiencia o dificultad y que necesita atención médica.

Los cocientes de inteligencia de estos niños pueden ser normales o inclusive superiores, pero el rendimiento intelectual es inferior a sus capacidades por las causas anotadas anteriormente.

En nuestro estudio obtuvimos los siguientes resultados en las pruebas de inteligencia:

Inteligencia global.

Subnormales	(cociente intelectual entre 70 y 89)	37%
Normales	(cociente intelectual entre 90 y 109)	50%
Superiores	(cociente intelectual entre 110 y 119)	8%
Superdotados	(cociente intelectual mayor de 120)	5%

Inteligencia práctica.

En el estudio de la inteligencia práctica por el método de ejecución de Pintner Patterson, encontramos los siguientes grupos:

Inteligencia práctica baja:	25%
Inteligencia práctica normal:	56%
Inteligencia práctica superior:	19%

En términos generales se acepta que los desajustes emocionales frustran la inteligencia abstracta pero no disminuyen la inteligencia práctica. Lo mismo podemos decir en la DCM, apoyándonos en los cuadros anteriores sobre pruebas de inteligencia y en el de rendimiento escolar, en los cuales se demuestra la merma del rendimiento de la inteligencia

global y la conservación de la inteligencia práctica, que fue aún por encima de lo normal en 19% de los casos. Por esta razón la orientación profesional de estos niños debe dirigirse hacia trabajos prácticos tales como mecánica, ebanistería, mecanografía, labores agropecuarios, etc.

Esto no excluye que muchos de ellos con una inteligencia global buena, puedan tener éxito en profesiones no necesariamente prácticas.

En este trabajo encontramos los siguientes resultados, referente a rendimiento y conducta escolar.

Rendimiento escolar: malo	54%
regular	35%
bueno	11%

A pesar de que el 63% de estos niños tenían inteligencia normal o superior el rendimiento intelectual de la mayoría fue pobre (89%). El 37% restante clasificados como subnormales de acuerdo a las pruebas de inteligencia fueron considerados en su mayor parte por los maestros como niños retardados mentales.

Además la disprosexia o defecto de la atención que impide una adecuada concentración hace imposible un normal aprendizaje. A esto debemos añadir la falta de aceptación y estímulo del maestro, quien generalmente rechaza al niño por su conducta y su poco éxito académico con las consecuencias negativas de esta actitud.

Con los anteriores resultados demostramos claramente la gran importancia social de al DCM al perturbar notoriamente la educación de un gran número de niños.

La experiencia en sus repetidos fracasos, los esfuerzos y privaciones con casi ningún éxito, hacen que estos niños no se sientan motivados para cumplir con sus compromisos escolares en el hogar, y así encontramos que el 35% de los niños no hacían sus tareas. En cuanto a la conducta propiamente dicha, era mala en 48 niños, regular en 35 y buena en 17.

Este pequeño porcentaje de sólo 17 niños con buena conducta escolar se explica en gran parte por la inconformidad y rechazo por parte de padres y maestros, a la falta de éxito en su aprendizaje y adaptación al medio escolar, lo cual lleva al niño a reaccionar en una forma neurótica desarrollando algunos de los síntomas secundarios ya descritos, tales como ansiedad, fobias, obsesiones, etc., aumentando el cuadro de la D.C.M.

Síntomas Secundarios. En contraste con los síntomas primarios que son similares en la mayoría de los pacientes, se presentan otros síntomas variables que cambian ampliamente de caso a caso de acuerdo con las características básicas de la personalidad, de la manera como otras personas tratan al niño, de la edad y desarrollo, del medio ambiente, etc. Los síntomas secundarios más frecuentes comprenden entre otros los siguientes: (25) Ansiedad, inmadurez emocional, negativismo, desobediencia, belicosidad, delincuencia, mitomanía, cleptomanía, problemas sexuales, coprolalia, crueldad, destructibilidad, obsesiones, etc.

En ocasiones, estos síntomas secundarios se hacen tan marcados que pueden enmascarar los síntomas primarios; a veces uno de ellos llega a ser tan notorio que constituye la única causa de preocupación y motivo de la consulta, como sucede por ejemplo con la cleptomanía, pues los demás síntomas que frecuentemente existen, son aceptados o tolerados por sus padres.

En el siguiente cuadro se describen los síntomas secundarios encontrados en nuestros pacientes:

Ansiedad	49%
Inmadurez emocional	19%
Negativismo	4%
Desobediencia	54%
Mitomanía	38%
Delincuencia	1%
Cleptomanía	3%
Terquedad	9%
Belicosidad	37%
Problemas sexuales	10%
Coprolalia	3%
Destructibilidad	26%
Obsesiones	17%

Estos síntomas secundarios son muy variados y de gran importancia. En la mayoría de los casos existen varios de ellos combinados.

Resultados de otros Exámenes Especiales.

En las partes correspondientes a rendimiento escolar y trastornos de la atención fueron considerados los resultados de las pruebas de inteligencia y atención, quedando sólo por completar la prueba de Rorschach y los estudios electroencefalográficos.

Prueba de Rorschach. La prueba de Rorschach estudia la personalidad en sus diversos aspectos; valora la calidad intelectual, indica el tipo de inteligencia, las múltiples facetas de la afectividad, cuya exploración ocupa en el psicodiagnóstico el primer lugar, y está alterada tan a menudo en los niños con trastornos de conducta. Además puede indicarse la presencia de complejos y síntomas neuróticos y trastornos psicóticos.

Fundamentalmente, es un procedimiento de examen psicológico y en su interpretación participan no sólo las funciones intelectuales sino también la afectividad. En nuestro trabajo hemos seleccionado los datos de Rorschach que hemos creído más importantes como por ejemplo:

a) La calidad intelectual, pobre en el 46% de los casos. Es sabido que los desajustes emocionales frustran o merman la calidad intelectual; además si recordamos las fallas atencivas y lo que la integridad de la atención significa para el correcto aprendizaje, tendremos que deducir que la calidad intelectual en estos niños es inferior a la de los niños normales.

b) Afectividad. Otro aspecto que como ya hemos dicho, ocupa un primer plano en el psicodiagnóstico, es la afectividad, que aquí la estudiamos a través del tipo de vivencia; encontramos las siguientes cifras:

Extrovertido	65%
Introvertido	2%
Ambigüal	3%
Coartativo	30%

Es muy notorio el predominio de la extroversión, en donde los elementos afectivos que predominan, son la labilidad emocional, excitabilidad, sugestibilidad, impulsividad y agresividad; las respuestas emocionales bien integradas y ajustadas son escasas. Esto está de acuerdo con el número elevado de síntomas primarios encontrados que detallamos anteriormente.

c) Angustia. Como consecuencia lógica a los conflictos psíquicos del niño, está la angustia, comprobada en 73% de los casos. Esta es considerado como un síntoma neurótico que merma la capacidad de concentración y enriquece más la sintomatología del síndrome de DCM.

d) Oposición. Como reacción de defensa, 66% de nuestros casos presentaron franca oposición al medio ambiente.

Estudio electroencefalográfico. Como ya se indicó el estudio detallado de las anomalías electroencefalográficas será motivo de otro trabajo y por lo tanto aquí sólo nos referiremos brevemente a este examen.

Los resultados globales fueron los siguientes:

EEG normal	33%
EEG con ritmos más lentos que lo normal	30%
EEG con descargas convulsivas de tipo grand mal,	16%
EEG con descargas convulsivas tipo pequeño mal,	2%
EEG con brotes de ondas lentas tipo theta (4 a 7 por segundo), posiblemente de origen subcortical,	7%
EEG con ondas tipo delta (1 a 3 por segundo) sin localización fija y sugestivas de daño cortical difuso,	9%
EEG con ondas lentas o espigas localizadas, indicativas de daño focal,	3%

Esto indica que un 37% de los EEG son francamente anormales; Autores extranjeros (6-26-27) dan hasta un 50% de anomalías, en la DCM. En nuestro País no existen estudios al respecto. Los 30 casos en los cuales el registro fue clasificado como más lento que lo normal corresponden a lo que algunos autores han llamado inmadurez cerebral cuyo significado patológico es dudoso.

Comparando estos resultados con los controles electroencefalográficos realizados en cien escolares normales de la misma edad, encontramos las siguientes cifras:

EEG normales	66%
EEG francamente anormales	4%
EEG más lento que lo normal	30%

Como puede verse, la cifra de los niños con EEG más lentos que lo normal para la edad correspondiente, fue igual en los dos grupos de niños estudiados y por lo tanto no podría catalogarse como una anomalía. Analizando sin embargo los casos de DCM con EEG de tipo inmaduro, encontramos que el 50% de éstos corresponden a niños con serios trastornos de conducta y 30% presentaban notoria inmadurez de la personalidad. Por otro lado los 30 niños controles que dieron EEG lento, no sabemos si en una investigación detallada podrían mostrar algunos

de los síntomas de la DCM que pudiera correlacionarse con la inmadurez electroencefalográfica.

Por las anteriores razones consideramos que la inmadurez electroencefalográfica es un dato que parece tener importancia, no claramente definida hasta ahora, en la fisiopatología de la DCM y que debe seguir investigándose.

CASOS CLINICOS

Con el fin de ilustrar mejor el cuadro clínico y las posibilidades de tratamiento, se incluyen algunas historias clínicas resumidas de casos representativos de la DCM.

Caso N° 049.

Sexo: masculino.

Edad: 7 años, 3 meses.

Motivo de la Consulta (M.C.). El padre del niño lo trae a consulta por presentar tics de algunos músculos faciales, hombros, brazos y lengua.

Antecedentes personales (A.P.). Es el tercero de 5 hijos, 1 muerto al nacer. Embarazo y parto normales, desarrollo psicomotor y del lenguaje normales. Irritable desde el segundo año de vida, rabias fuertes con autoagresión, caprichos y llanto; despertaba en la noche y lloraba horas enteras. A los 4 años presentó tics palpebral, luego lo sustituyó por un sonido gutural y desde hace unos meses tiene los ya descritos y que exhibe sin ningún control durante la entrevista. Refiere además el padre que la conducta del niño es anormal, con crisis de rabia, agresión y autoagresión, exigente, caprichoso, inquieto, destructor. Ha sido fuertemente castigado. Entró al kinder y después del primer día, se negó a volver. Exámenes especiales (E.E.): Se obtuvieron los siguientes resultados:

Inteligencia global, cociente intelectual (C.I.)	112
Inteligencia práctica, C.I.	100

El test de Rorschach dio un serio trastorno de la efectividad y pensamiento perseverativo con sugerencia de organicidad.

EEG Anormal; la actividad de fondo es más lenta que lo normal y se observan frecuentes brotes de descargas convulsivas tipo G.M.

El paciente fue tratado en un principio con tranquilizantes y se obtuvo alguna mejoría y la supresión de los tics. En vista del resultado del EEG, se adicionaron anticonvulsivos y continuó la mejoría. En alguna ocasión en que suspendió la droga, reaparecieron los tics y los transtornos de comportamiento. Un año después de iniciado el tratamiento se suspendió el tranquilizante y se substituyó por anfetaminas con mejoría más notoria; cursó con éxito en 1968 el año primero en la escuela y mostró buena adaptación tanto en la escuela como en el hogar.

Caso N° 057.

Sexo: masculino.

Edad: 9 años, 8 meses.

M.C. El niño es traído por la madre por considerarse incapaz de tolerarlo. Refiere que el paciente es muy peleador, conflictivo, irritable, rabioso, abusa de los menores para pegarles o quitarles lo que tienen, llora fácilmente y reclama cariño. En el colegio es muy inquieto y queulante.

A.P. Es el mayor de 4 hijos. Uno epiléptico al parecer por trauma obstétrico. Embarazo normal, parto demorado con aplicación de forceps. Desarrollo psicomotor y del lenguaje, normales. A los 2 años era un niño inquieto, irascible, fue castigado y censurado por los padres. A los 4 años ingresó al colegio, ha sido mediocre y rechazado por los maestros debido a su mal comportamiento.

E.E. Inteligencia global, CI 121

Inteligencia práctica, CI 110

El test de atención estuvo dentro de lo normal.

El test de Rorschach reveló una buena calidad intelectual y la presencia de síntomas neuróticos.

EEG Anormal, con predominio de ritmos lentos tipo delta generalizados a toda la corteza sugestivos de daño cerebral difuso. No se observan descargas convulsivas.

El tratamiento de este paciente se inició con tranquilizantes sin ningún provecho. Durante todo el año 1968 tomó anfetaminas con una mejoría espectacular, tanto en su comportamiento como en su rendimiento escolar.

Caso N° 079.

Sexo: Femenino.

Edad: 6 años.

M.C. Transtornos de la conducta y pobre rendimiento escolar. Es la 7ª de 9 hijos. Otro hermano presenta trastornos semejantes.

A.P. Embarazo y parto normales; lo mismo el desarrollo psicomotor y el lenguaje.

Desde el primer año de vida se mostró muy irritable e inquieta a los 3 y 4 años presentaba gran labilidad emocional y crisis de rabia con gritos y llanto. Para la época de la consulta esto había aumentado. Además se queja la madre de que es muy poco responsable, desordenada y anoréxica.

Cursa el grado de pre-primaria con escaso rendimiento, inestabilidad física muy marcada, poca concentración atenta, ningún interés en sus compromisos escolares y pobre sociabilidad.

E.E. Inteligencia global, CI. 110

Inteligencia práctica, CI. 102

El test de atención dio una marcada hipoprosexia.

EEG muy anormal, con predominio de ritmos lentos tipo delta y theta, que sugieren daño cortical y subcortical.

Desde Septiembre de 1967 la paciente ha sido tratada con anfetamina, con una franca mejoría. El rendimiento en el colegio ha sido normal y sus desajustes emocionales han disminuído notoriamente.

Caso N° 021.

Edad: 8 años.

Sexo: Masculino.

M.C. En 3 meses de escolaridad lo han echado de 2 colegios; se quejan los maestros de que es sumamente inquieto, indisciplinado, desatento, conflictivo con los compañeros y agresivo. En el hogar es irritable, impulsivo, agresivo, exigente y egoísta.

A.P. Embarazo normal, parto demorado, pesó 9 libras. Recién nacido lloró día y noche por 15 días y era muy irritable. Desarrollo psicomotor y del lenguaje normales. Después del primer año se mostró muy inquieto, llorón, caprichoso, irritable, rabias fuertes con agresión. Posteriormente, mostró conducta exhibicionista y extravagante.

E.E. Inteligencia global, CI.	144
Inteligencia práctica, CI.	114

El estudio de la atención reveló una hipoprosexia.

En el test de Rorschach vemos una calidad intelectual pobre y serios desajustes emocionales.

EEG Anormal; actividad de fondo más lenta que la correspondiente a la edad, presentando además algunos brotes de descargas convulsivas tipo G.M.

El paciente ha estado recibiendo anfetaminas con notable mejoría. Además ha estado en un establecimiento psicopedagógico con notorio beneficio de su rendimiento intelectual que, aunque no es el que correspondía a su elevado cociente intelectual, sí es muy aceptable.

Caso N° 095.

Sexo: Masculino.

Edad: 8 años 6 meses.

M.C. Sumamente inquieto, irascible, impulsivo, agresivo, conflictivo, verdaderamente insoportable en la casa y en la calle. Tartamudo; en la escuela se comporta mejor, pero el aprendizaje es pobre, especialmente en lectura. Es el tercero de 9 hijos.

A.P. Embarazo y parto normales. Buena salud hasta los 16 meses cuando tuvo un sarampión muy grave. Desde entonces el desarrollo físico fue muy escaso y por unos meses se mostró apático, a veces triste y poco activo. A los 2 años se volvió un niño llorón, inquieto, irritable, con crisis de rabia frecuente, agresión y caprichoso. A los 5 años se enflaqueció hasta la caquexia y por 1 año esperaron que se muriera sin prestarle cuidados. Luego se recuperó y su conducta ha sido muy difícil. La madre, mayor que el padre, rechaza francamente al paciente, hasta el punto de que lo abandonó negándole el alimento y los cuidados más elementales por espacio de 1 año tiempo durante el cual el niño estuvo enfermo; sólo los cuidados del padre hicieron que el niño sobreviviera. La madre lo castiga con brutalidad y éste le tiene mucho temor; el padre es una figura pasiva y sometida a la autoridad de la madre pero es cariñoso y tolerante con el niño.

E.E. Inteligencia global, C.I.	88
Inteligencia práctica, C.I.	85

La prueba de atención dio una marcada hipoprosexia.

En el test de Rorschach la calidad intelectual fue muy pobre con una personalidad coartada y fuertemente reprimida; el pensamiento es estereotipado.

EEG Normal.

El tratamiento se inició a base de celontín con leve mejoría; luego se agregó un tranquilizante y la mejoría fue más notoria. Durante 1 año con este tratamiento tuvo recaídas cuando le suspendían las drogas; desde 1 año toma anfetaminas y la conducta en la casa es muy aceptable. El rendimiento escolar está de acuerdo con el C.I.

Como puede verse en las historias anteriores es posible con un tratamiento adecuado, mejorar notoriamente el comportamiento y el rendimiento escolar de estos niños.

Tratamiento.

Aunque el tratamiento del síndrome no es el motivo de esta publicación, consideramos conveniente mencionar que han sido utilizadas varias drogas, entre ellas tranquilizantes, anticonvulsivos, anfetaminas (6,25) etc., debiéndose estudiar cuidadosamente cada caso para seleccionar la droga o combinación de drogas más conveniente, necesitándose muchas veces ensayos terapéuticos para tal fin.

Los resultados del tratamiento médico son en general benéficos variando desde una apreciable mejoría hasta cambios espectaculares que tanto madres como maestros consideran increíbles.

El tratamiento psiquiátrico tiende a mejorar la adaptación del niño al medio ambiente, ayudando a los padres a comprender y aceptar sus dificultades, evitando la frustración y la aparición de síntomas neuróticos. El niño que ya los tiene, debe recibir psicoterapia.

Muchos de estos niños tienen dificultades tan serias en el aprendizaje, que se hace necesario un régimen de enseñanza psicopedagógica con técnicas especiales y atención individualizada.

Los resultados obtenidos con los tres frentes de tratamiento son muy satisfactorios; reducen grandemente los síntomas primarios, mejoran o resuelven los síntomas secundarios y permiten al niño un éxito académico satisfactorio.

R E S U M E N

En este trabajo se hace una revisión de los conocimientos actuales sobre el Síndrome de la Disfunción Cerebral Mínima (DCM) y se estu-

dian detalladamente 100 casos de la entidad prestando especial atención, además del cuadro clínico, a los posibles factores etiológicos.

A los casos seleccionados se les hizo una historia clínica especialmente elaborada, con propósitos etiológicos, además de los siguientes exámenes especiales: pruebas de inteligencia, atención, personalidad y EEG.

Debido al alto número de datos investigados, éstos se tabularon en tarjetas I.B.M., lo cual facilita grandemente el manejo de la información obtenida y la correlación de las muchas variables.

El cuadro clínico de nuestros pacientes fue analizado cuidadosamente sacando los porcentajes correspondientes a cada componente del síndrome. Los resultados de los exámenes especiales fueron correlacionados con el cuadro clínico y la fisiopatología.

Se sentaron las bases para trabajos posteriores sobre etiología del síndrome y sobre la significación de las anomalías electroencefalográficas.

Por medio de historias clínicas resumidas se llama la atención sobre la importancia social de la entidad y se ilustran brevemente las posibilidades de tratamiento y rehabilitación de los niños afectados con el síndrome de DCM.

S Y N O P S I S

In this investigation a revision is made of the Minimal Brain Dysfunction and 100 cases of the disease are studied with emphasis in the clinical picture and the etiological factors.

The selected cases were studied by means of a clinical history specially elaborated and by means of tests of intelligence, attention and personality. Electroencephalogram was performed in all the patients and also in 100 normal children of the same age, to be used as controls.

The I.B.M. sistem of punched cards was used to analyse and correlate the large number of data obtained. The clinical picture of our patients was carefully analysed and correlated with the results of the special examinations.

Bases were established for posterior work about etiology and significance of electroencephalographic abnormalities.

REFERENCIAS

- 1 Clements, S. D., and Peters, J. E. Minimal brain dysfunctions in the school age child Arch. Gen. Psychiat., 6: 185, 1962.
- 2 Clemens, R. Minimal brain damage in children, and interdisciplinary problem. Children, 8: 179, 1961.
- 3 Pincus, J. H. and Glaser, G. H. The syndrome of "minimal brain damage" in Childhood. The New England Journal of Medicine. 275: 27, 1966.
- 4 MacKeith, R. C. and Bax, M. Minimal cerebral dysfunction. No. 10 Little Club Clinics in Developmental Medicine. London: Heinemann 1963.
- 5 Gross, M. D. and Wilson, W. E. Behavior disorders of children with cerebral dysthythmias. Archives of General Psychiatry, 11: 610, 1964.
- 6 Aird, R. B. and Yamamoto, T. Behavior disorders of childhood. Electroenceph. Clin. Neurophysiol, 21: 148, 1966.
- 7 Bakwin and Bakwin. Clinical management of behavior disorders in children, W. B. Saunders Company, Philadelphia, 1953. Pág. 166.
- 8 Laufer, M. W., Denhoff, E. Hyperkinetic impulse disorder in children's behavior problems. Psychosom. Med., 19: 39, 1957.
- 9 Wigglesworth, R. Minimal cerebral palsy. Cerebral palsy bulletin 3: 293, 1961.
- 10 Paine, R. S. Minimal chronic brain syndromes in children. Develop. Med. & Child Neurol, 4: 21, 1962.
- 11 Birch, H. G. Brain damage in children: The biological and social aspects. Williams & Wilkins, Baltimore, 1964. Pág. 199.
- 12 Pasamanick, B., Knobloch, H. Brain and behavior: Symposium, 1958, 2. Brain damage and reproductive casualty. Am. J. Orthopsychiat, 30: 298, 1960.
- 13 Knobloch, H., Pasamanick, B. Syndrome of minimal cerebral damage in infancy. J.A.M.A. 170: 1384, 1959.
- 14 Clements, S. D. Minimal brain dysfunction in children. NINDB monograph N° 3, U.S. Department of Health, Education and Welfare, 1966.
- 15 Kanner L. Child Psychiatry, 3ed. Springfield. U.S.A. Charles C. Thomas 1957. P. 267.
- 16 Bond, E. Postencephalitic, ordinary and extraordinary children. J. Pediat., 1: 310, 1932.
- 17 Ounsted, C. The hyperkinetic syndrome in epileptic children. Lancet, 2: 303, 1955.
- 18 Terman, L. M. and Merrill M. A. Medida de la inteligencia, Espasa Calpe, Madrid, 1950.
- 19 Crespo, R. Psicodiagnóstico de la atención, 2º Congreso Latinoamericano de Psiquiatría, Méjico, 1960.
- 20 Rorschach, G. Psicodiagnóstico. Editorial Médico-Quirúrgico, Buenos Aires, 1948.
- 21 Jasper, H. H. The ten-twenty electrode system. EEG and Clinical Neurophys, 10: 371, 1958.
- 22 Desauluers, Q. J. Programme d'études des clases d'enfants deficientes. Comite Catholique du Conseil de Instruction Publique. Quebec, 1960.
- 23 Thelander H. E., Phelps, J. K. and Kirk, E. W. Learning disabilities associated with lesser brain damage. J. Pediat., 53: 405, 1958.
- 24 Wood, N. E. Evaluation of language disorders in children of school age; Speech and language therapy with the brain-damaged child, Catholic Univ. of America Press, 1962.
- 25 Bradley, C. Characteristic and management of children with behavior problems associated with organic brain damage. Pediatrics Clinics of North American 1049, Nov. 1957.
- 26 Kennard, M. A. Significance of abnormal EEGs in disorders of behavior. Electroenceph. Clin. Neurophysiol, 1: 118, 1949.
- 27 Green, J. B. Association of behavior disorder with an electroencephalographic focus in children without seizures. Neurology, 11: 337, 1961.

ESTIMULACION ELECTRICA DEL CORAZON POR MEDIO DE IMPULSOS PARES

* Dr. J. Marcos Duque G.
** I. E. Ignacio Escobar M.

En 1963, López y colaboradores (1) sugirieron la posibilidad de estimular el corazón por medio de dos electrodos metálicos (ánodo y cátodo) conectados a una fuente eléctrica que descargue repetidamente dos impulsos, en tal forma que el segundo impulso de cada par, caiga inmediatamente después de terminar el período refractario absoluto. Así el segundo estímulo apropiadamente separado del primero, provoca una despolarización muy temprana en el ciclo cardíaco que sólo se acompaña de una contracción tan débil que no es posible medir aún con los métodos actuales de registro. En esta forma los eventos eléctricos aumentan mientras la frecuencia de las contracciones disminuye. Otra consecuencia de esta sumación de períodos refractarios es el aumento considerable de la fuerza de contracción miocárdica (2-3).

Esta comunicación tiene por objeto presentar los efectos hemodinámicos de la estimulación par en un grupo de perros normales y en otro a los cuales se les produjo bloqueo cardíaco.

* Departamento de Cirugía, Servicio Cardiovascular, Hospital Universitario San Vicente de Paúl.

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

M E T O D O S

Los experimentos fueron realizados en seis perros normales y seis con bloqueo cardíaco completo. Como anestésico se utilizó Nembutal Sódico a la dosis de 30 mgms. por Kg. de peso. La respiración se mantuvo con un respirador Harvard modelo 607. A través del cuarto espacio intercostal derecho, se practicó toracotomía y se abrió el pericardio exponiendo la aurícula y el ventrículo derecho. La estimulación se efectuó con dos electrodos suturados al ventrículo derecho y conectados a un estimulador electrónico Grass S4, interponiendo una unidad de aislamiento para evitar corrientes extrañas que pudieran producir fibrilación. Con el fin de obtener los impulsos pares, fue necesario adaptar el estimulador en tal forma que los impulsos únicos de salida se realimentaran nuevamente, con un retardo variable desde 100 a 300 milisegundos; la frecuencia de estimulación se mantuvo entre 80 y 120 batidos por minuto, y la duración de los estímulos fue de 2 a 3 milisegundos. El voltaje supraumbral capaz de estimular fue de 3 a 4 voltios.

Con el fin de demostrar el efecto de los estímulos pares, se provocó taquicardia sinusal por métodos farmacológicos y por estimulación eléctrica con un marcapaso de impulsos únicos conectados a la aurícula derecha. Un polígrafo Grass modelo 5 de cuatro canales, registró las presiones aórtica (P.A) y ventricular derecha (P.V.D) utilizando traductores de presión STATHAM; el Electrocardiograma en sus derivaciones estandar, y la fuerza de contracción miocárdica, (F.C.V.) directamente, por medio del puente de Walton Brodie, suturado al ventrículo derecho (4).

En el grupo de perros con bloqueo cardíaco, ésta se produjo por sutura directa del sistema de conducción en la aurícula derecha, después de someter al animal a un paro circulatorio normotérmico de 3 minutos.

R E S U L T A D O S

1 - *Efectos hemodinámicos de los estímulos pares con 6 perros normales.*

a) *Ritmo sinusal:* En este grupo de perros se aplicaron estímulos pares. La respuesta hemodinámica después de dar el primer estímulo eléctrico se manifestó en el segundo ciclo, y fue aumentado progresivamente hasta alcanzar niveles estables después de 3 o 4 batidos cardíacos. Al suspenderla, los efectos decrecieron paulatinamente hasta volver a los valores de pre-estimulación. (Figura 1)

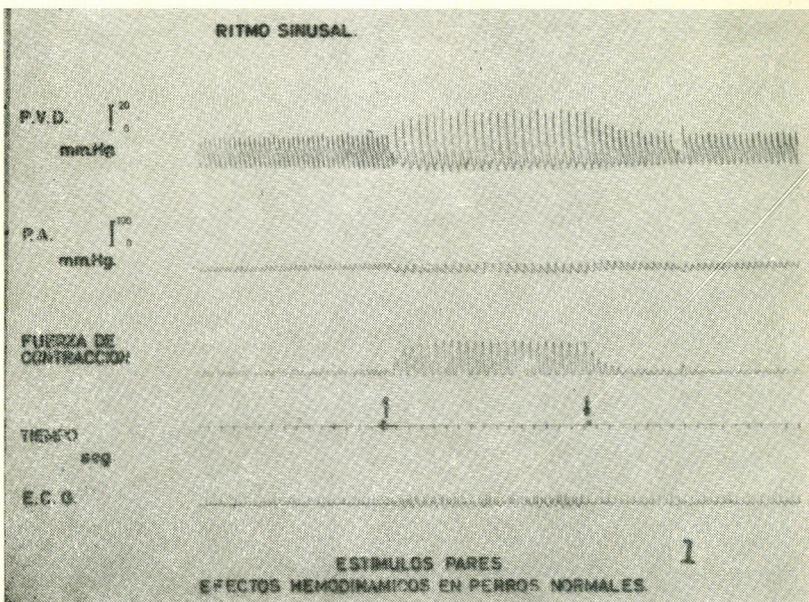


Figura 1

b) *Disminución de la frecuencia cardíaca en taquicardia sinusal y efecto de la prematuridad del estímulo sobre los diversos parámetros.* En los animales con taquicardia sinusal se demostró el efecto de los impulsos pares en la reducción de la frecuencia cardíaca, y consecuentemente, un aumento en la F.C.V. que varía desde un 300 a un 600%. La P.V.D. igualmente aumentó en promedio un 25%. Los efectos anteriores se ilustran gráficamente en la figura 2; obsérvese la reducción de la frecuencia cardíaca de 144 a 92 batidos por minuto y el marcado aumento de la F.C.V.

En los cuadros C y D de la misma figura, se demuestra el efecto mecánico tardío producido por estímulos que cayeron un poco después de terminar el período refractario absoluto, evocando en esta forma eventos mecánicos tardíos con la consecuente disminución de la F.C.V. y la P.V.D. La P.A., no se modificó notoriamente en ningún experimento.

c) *Disminución de la frecuencia cardíaca en taquicardia ventricular eléctricamente provocada.* Por medio de un marcapaso de impulsos únicos se produjo una taquicardia paroxística ventricular de 240 batidos/minuto, con disminución de la P.A. y P.V.D.; segundos más tarde

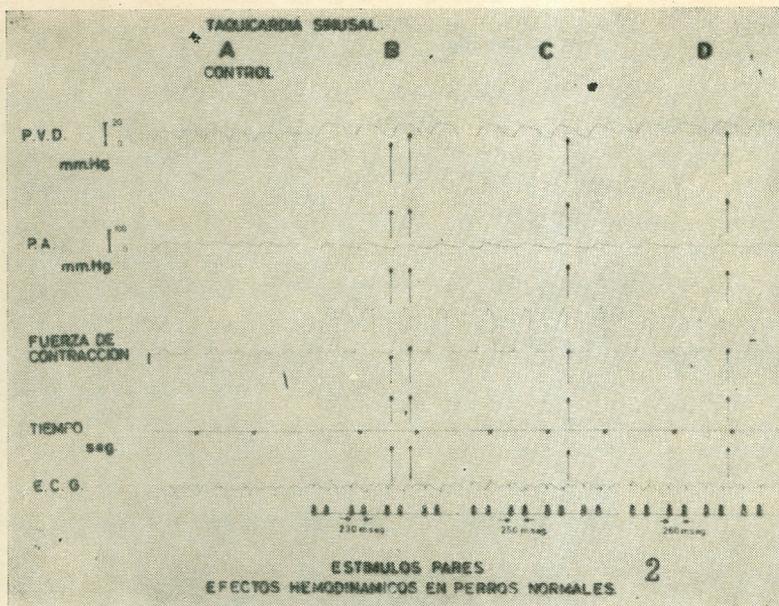


Figura 2

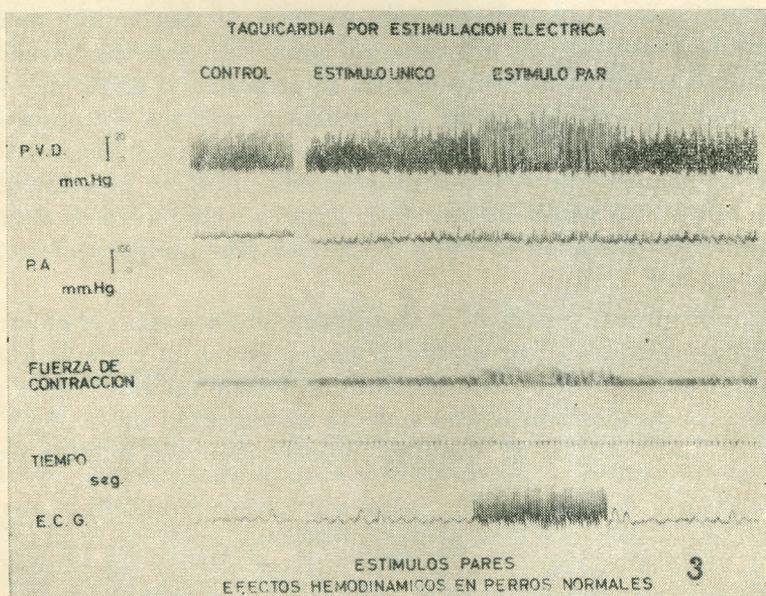


Figura 3

se controló efectivamente esta taquicardia con la aplicación de estímulos pares a una frecuencia de 120 por minuto; la figura 3 muestra las distintas fases de este experimento.

4) *Acción de los estímulos pares sobre la contracción isovolumétrica ventricular.* En varios experimentos se produjo oclusión simultánea de venas cavas superior e inferior durante un período de 15 segundos con el fin de evaluar la potencialización post-extrasistólica sin la intervención del llenamiento diastólico ventricular, que podría intervenir en la contracción miocárdica según la ley de Starling. Inmediatamente después de la oclusión aguda se registró un período de baja tensión ventricular y aórtica, manteniéndose constante la F.C.V.

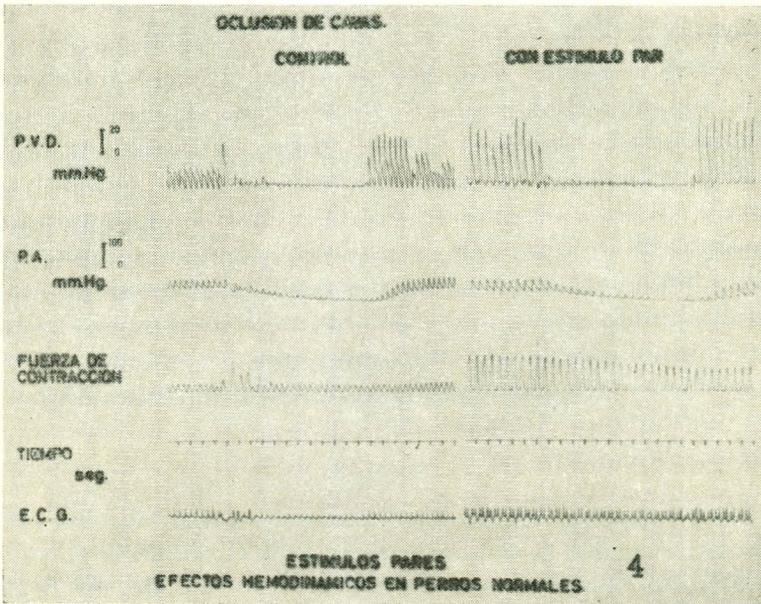


Figura 4

El mismo experimento se repitió mientras el corazón era estimulado con impulsos pares. En la figura 4 puede observarse el efecto de la falta de retorno venoso por la oclusión cava, antes y durante la estimulación par. Nótese en ambos la caída abrupta de las P.V.D. y P.A. y en contraste, el gran aumento de la F.C.V. cuando se empleó esta forma de estimulación.

2 - *Efectos hemodinámicos en 6 perros con bloqueo cardíaco.* Con el fin de evaluar los resultados de los diferentes métodos de estimulación

eléctrica en bloqueo cardíaco completo, se realizaron estos experimentos en un grupo de 6 perros los cuales fueron estimulados con impulsos únicos y luego con pares. Se encontraron variaciones de animal a animal en cuanto se refiere al retardo entre los pares manteniéndolo entre 160 y 215 m. seg. según la frecuencia estimulante. (Figura 5).

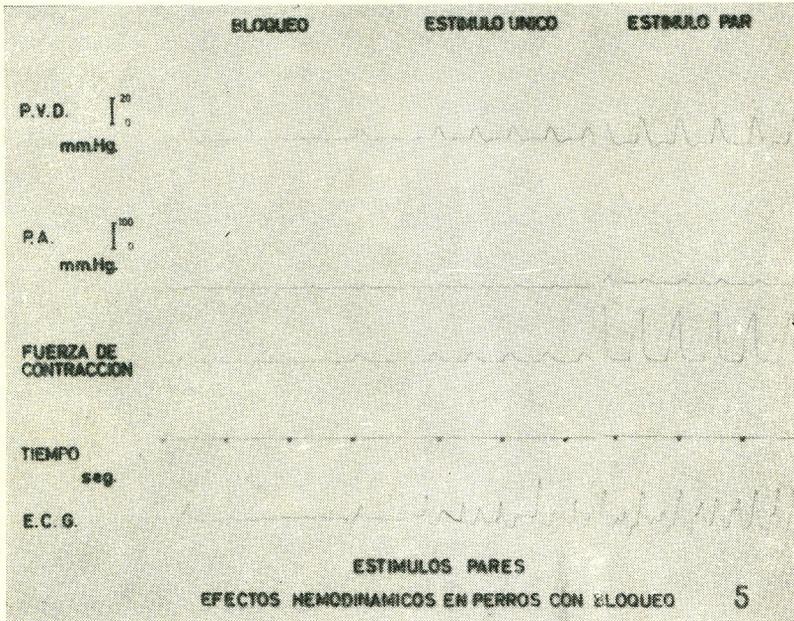


Figura 5

En todos los experimentos la respuesta observada fue igual cuando el estímulo se cambió de único a par. La P.V.D. aumentó aproximadamente 200%, no modificándose apreciablemente la P.A. la F.C.V. aumentó en promedio 700%.

Al igual que en las experiencias anteriores, al iniciar el estímulo par el aumento de respuesta no se sucedió con el primer par de impulsos, sino al cabo de los dos o tres primeros impulsos para alcanzar así los niveles constantes.

DISCUSION

La recuperación de la actividad contráctil está procedida por la recuperación de la actividad eléctrica. Experimentalmente Ciebens, (3) demostró que para el tiempo en que cada contracción cardíaca alcanza

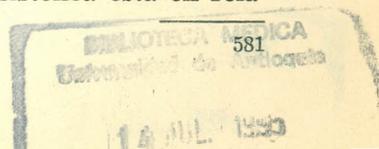
su pico de presión sistólica, ya ha retornado algún grado de excitabilidad eléctrica, pero el músculo no podrá contraerse nuevamente hasta aproximadamente 100 milisegundos más tarde. Estos estudios llevaron a pensar en la idea de introducir un impulso eléctrico inmediatamente después de terminar el período refractario absoluto que diera como respuesta una onda propagada de depolarización, la cual no estaría seguida por ningún evento mecánico. Nuestros experimentos confirman los trabajos de López (1), Chardack (5), Braunwald (6), Hoffman (7), Tattoules (8), etc.

El corazón, en respuesta a estímulos eléctricos pares apropiadamente descargadas en tiempo, sufre alteraciones tanto en sus propiedades eléctricas como contráctiles. Cuando la segunda depolarización creada por el último estímulo de cada par ocurre temprano, no se acompaña de contracción; en cambio, si el segundo estímulo llega más tardíamente, una vez que el miocardio haya recuperado su capacidad para contraerse, se producirá una contracción prematura cuyo efecto es igual al de las extrasístoles relativamente tardías las cuales pueden provocar una contracción suficiente para abrir las válvulas y expulsar sangre de los ventrículos. Sin embargo, la presión arterial de estas extrasístoles está por debajo de lo normal.

Mecanismo de la disminución de la frecuencia cardíaca. Durante la estimulación eléctrica par, cada una de las dos depolarizaciones ventriculares va seguida por un período refractario. Como el segundo estímulo cae inmediatamente después de terminar el primer período refractario, se dobla así el tiempo durante el cual el ventrículo no responde a otros estímulos. Esta forma de prolongar el período refractario es lo que constituye el mecanismo por el cual los impulsos pares disminuyen la frecuencia de las contracciones ventriculares.

Mecanismo del aumento de la contracción cardíaca (potencialización post-extrasistólica). Otra consecuencia de la estimulación eléctrica par, es el marcado aumento de la fuerza de contracción miocárdica, con la característica de que este aumento ocurre aún sin suceder variación de la frecuencia cardíaca, tal como se demostró en los experimentos con perros normales o aún con bloqueo; esta potencialización post-extrasistólica no se explica simplemente en base de un período de llenado más largo, con mayor alargamiento de la fibra miocárdica, pues este fenómeno también puede observarse en fragmentos separados de músculo cardíaco (9) o en corazones en los cuales se ha suspendido o derivado su llenamiento, tal como se acostumbra en casos de circulación extracorpórea total (3-10-11).

La magnitud de la potencialización post-extrasistólica está en rela-



ción inversa al tiempo con el cual la extrasístole sigue a la depolarización anterior; mientras más temprana la extrasístole, mayor será la potencialización del batido siguiente (3-5-12). Una posible excepción a esto serían extrasístoles excesivamente tempranas.

Al comienzo de la estimulación par, cuando cada contracción regular va seguida por una extrasístole, la magnitud de la contracción post-extrasistólica aumenta gradualmente hasta alcanzar un nivel estable, considerablemente más grande que el producido por un extrasístole única; en realidad es como si la segunda extrasístole agregara su efecto potencializador a la potencialización aún presente debido a la primera extrasístole. Cuando se suspende el estímulo par, la potencialización post-extrasistólica continúa por varios batidos.

POSIBLES APLICACIONES CLINICAS

El comportamiento de la estimulación par y su potencialización varían de acuerdo al estado del sistema cardiovascular. Si el corazón es normal y todos los reflejos se encuentran intactos, se apreciará poco cambio en la P.A. y en el débito cardíaco (13).

La potencialización ejerce sus efectos más dramáticos en presencia de falla cardíaca aguda, (14-15) especialmente si la resistencia al flujo sanguíneo se encuentra elevada. El corazón, en falla aguda, contrayéndose contra una resistencia alta, virtualmente puede recuperar su función normal utilizando este método. También se ha sugerido que la estimulación sea aplicada en el hombre en ciertas formas de falla cardíaca aguda por bajo débito como por ejemplo, en casos de infarto miocárdico acompañado con shock, shock irreversible de otras causas, falla cardíaca después de circulación extracorpórea, falla aguda asociada a embolismo pulmonar o resucitación difícil y prolongada (16-17).

La estimulación eléctrica par, no sólo ofrece al miocardio un efecto inotrópico positivo sino que proporciona un marcapaso en situaciones en donde el paro cardíaco constituye una amenaza permanente. Además, ofrece un efecto antiarrítmico efectivo. En este último caso si el ritmo es regular, se disminuyen los batidos exactamente a la mitad, pues la otra mitad estará formada por batidos mecánicamente inefectivos. El corazón estará protegido de cualquier estímulo supraventricular o foco incipiente de actividad extrasistólica ventricular, simplemente por el hecho de que una segunda onda de depolarización se ha propagado a través del ventrículo. A veces es un procedimiento salvador en situaciones tales como taquicardias ventriculares completamente refractarias a las

drogas o a la cardioversión eléctrica; en tales circunstancias puede recurrirse a la estimulación eléctrica por medio de un electrodo catéter introducido en las cavidades cardíacas derechas a través de una vena, en donde puede permanecer por varias semanas.

Peligros. El aumento del consumo de oxígeno como consecuencia de la mayor fuerza de contracción y la posibilidad de fibrilación ventricular se han considerado como riesgos (16-18-19). Sin embargo en casos de taquicardia, ésta puede amenazar la vida del paciente por la disminución del débito cardíaco y por el contrario, el control de la frecuencia cardíaca reduciría las demandas de oxígeno y mejoraría el flujo sanguíneo coronario.

La inducción de fibrilación ventricular puede abolirse utilizando estímulos de corta duración (2 a 3 milisegundos) cuya intensidad sea de 2 a 3 veces el umbral de estimulación. Además no se dejará caer el estímulo en el período vulnerable del ciclo cardíaco.

RESUMEN

En este trabajo se compararon los efectos hemodinámicos de la estimulación par en relación con la de impulsos únicos. En todos los experimentos se demostró un aumento marcado de la fuerza de contracción y de la presión ventricular derecha, cuando se cambió de estímulo único o estímulo par.

Estos estudios indican que el estímulo par mejora significativamente el trabajo del corazón tanto en animales normales como en los sometidos a bloqueo cardíaco.

Se discuten los posibles efectos hemodinámicos en casos de infarto cardíaco con Shock, embolismo pulmonar agudo, arritmias irreductibles y síntomas de bajo débito después de circulación extracorpórea.

SYNOPSIS

In this experiment, paired stimulation of the heart was made in normal dogs and compared with single stimulation. A marked increase in the contraction force and right ventricular pressure, was noted in all the animals, when paired stimulation was started.

The experiment was repeated in dogs with heart block surgically produced. Our result suggest that the paired stimulation improves significantly the cardiac work.

Consideration about the possible clinical use of the method are made.

R E F E R E N C I A S

- 1 López, J. F. Edelist, A. and Kats, L. N. Slowing of the heart rate by artificial electrical stimulation with pulses of long duration in the dog. *Circulation*, 28: 759, 1963.
- 2 Cranefield, P. F. Scherlag, B. J. Veh, B. K. and Hoffman, B. F. Treatment of acute heart failure by maintained postextrasystolic Potentiations. *Bull. N. Y. Acad. Med.*, 40: 903, 1964.
- 3 Siebens, A. A. Hoffman, B. F. Cranefield, P. F. and Brooks, C. Regulation of contractile force during ventricular arrhythmias, *Am. J., Physiol*, 197: 968, 1959.
- 4 Boniface, K. J. Brodie, O. J. and Walton R. P. Resistance strain gauge arches for direct measurement of heart contractile force in animals. *Pro. Soc. Exp. Biol. L. Med*, 84: 263, 1953.
- 5 Chardack, W. Gage, A. A. and Dean, D. C. Slowing of the heart rate paired pulse pacemaking. *Am. J. Cardiol*, 14: 374, 1964.
- 6 Braunwald, N. S. Gay, W. A. Jr., Morrow, A. G. and Braunwald, E. Elowing of the ventricular rate and augmentation of contractile force by sustained electrical stimuli. *Am. J. Cardiol*, 14: 386, 1964.
- 7 Hoffman, B. F. Binder, E. and Suckling, E. E. Postextrasystolic potentiation of contraction in cardiac muscle. *Amer. J. Physiol*, 185: 95, 1956.
- 8 Tatooles, C. J. Braunwald, N. S. The comparative hemodynamic effects of paired and simple electrical stimulation of the heart: Observation in animals with complete heart block and myocardial failure. *Bull of the New York. Acad. of Medicine*, 41: 681, 1965.
- 9 Sonnenblick, E. H. Frommer, P. L. Braunwald, E. Electroaugment of human and cat papillary muscle produced by paired electrical stimulation. *Bull. N. Y. Acad. Med.*, 41: 554, 1965.
- 10 Braunwald, E. Ross, J. Sonnen blick. Slowing of heart rate; ventricular performance and increase of myocardial oxygen consumption, produced by paired electrical stimulation. *Bull. N. Y. Acad. Med.*, 41: 481, 1965.
- 11 Lendrum, B. Feinberg, H. Boyd, E. and Katz, L. N. Rhythm effects on contractility of the beating isovolumetric left ventricle. *Am. J. Physiol*, 199: 1151, 1960.
- 12 Singer, D. H. Galts, G. and Wagner ML. Effects of sustained paired stimulation of the heart in normal dogs and in dogs following coronary artery ligation. *Bull. N. Y. Acad. Med.*, 41: 652, 1965.
- 13 Tatooles, C. J. Braunwald, N. S. Sustained paired electrical stimulation of the heart: Hemodynamic effects in the presence of experimentally produced heart failure. *Surgery*, 59: 102, 1966.
- 14 López, J. F. Petkovich, N. J. Effects of paired electrical stimulation in acute ritht ventricular failure in dogs. *Bull. N. Y. Acad. Med*, 41: 546, 1965.
- 15 Kertn, W. J. Kally, J. J. Experiences with paired pacing in experimental canine heart failure. *Bull. N. Y. Acad. Med.*, 41: 647, 1965.
- 16 Hoffman, B. F. Bartelstone, B. J. Scherlag, B. J.. Effects of post-extrasystolic potentiation of normal an failling hearts. *Bull. N. Y. Acad. Med*. 41: 498, 1965.
- 17 Cranefield, P. F. Hoffman, B. F. The Physiologic basis and clinical implications of paired pulse stimulation of the heart. *Diseases of the Chest*, 49: 561, 1966.
- 18 Hoffman, B. Cranefield, P. Paired pulse stimulation of the heart. *Am. Heart. Jour*, 71: 143, 1966.
- 19 Katz, L. N. Effects of artificially induced paired and coupled beats. *Bull. N. Y. Acad. Med*, 41: 428, 1965.

AVANCES DE ENDOCRINOLOGIA

El Activador Prolongado del Tiroides (LATS) y su Relación con el Hipertiroidismo.

Dr. Arturo Orrego M. *

A pesar de que Graves y Basedow independientemente describieron en 1.835 y 1.845 una enfermedad caracterizada por crecimiento difuso del tiroides, exoftalmos e hipermetabolismo, aún no se conoce completamente la causa de esta entidad. En un principio se pensó que esta enfermedad se debía a un exceso en la producción de tiotropina por la hipófisis, o que en alguna forma podía estar relacionada con el hipotálamo. Sin embargo no ha sido posible descubrir niveles elevados de esta hormona en los pacientes con hipertiroidismo y además la glándula tiroides en esta entidad se comporta en forma autónoma.

Estas y otras evidencias sugieren que el hipertiroidismo debe tener otro origen diferente al hipofisiario.

Recientemente se ha pensado que el hipertiroidismo se debe a un proceso autoinmune y que una substancia encontrada en la sangre de estos pacientes, "el activador prolongado del tiroides" (Lats) puede jugar un papel etiológico importante.

Por brevedad se seguirá usando en este artículo de ahora en adelante la sigla Lats (long. acting thyroid stimulator), en lugar de activador prolongados del tiroides. El Lats estimula la salida del yodo radio-

* Depto. de Medicina Interna. Universidad de Antioquia.

activo de la glándula tiroidea del cobayo (1), de la rata (2) y de individuos eutiroideos (3). El método empleado para investigar esta sustancia es el de Mckenzie (2).

Con este procedimiento se ha logrado demostrar que el Lats como la tirotropina pueden estimular la captación de yodo radioactivo por el tiroides y que ambos pueden producir un aumento en la actividad de la célula tiroidea. La diferencia entre una y otra sustancia, usando este método, estriba en que mientras el máximo estímulo con la tirotropina se obtiene 2 o 3 horas después de la inyección, éste no se observa sino entre las 8 y 16 horas después de la inyección de Lats.

El Lats se ha detectado en más del 50% del suero de pacientes hipertiroideos (2), cifra que aumenta a más del 80% si se concentra previamente el suero. En pacientes normales esta sustancia sólo se encuentra en menos del 7% y siempre con niveles muy bajos. El Lats se encuentra más frecuentemente en pacientes con mixedema pretibial y exoftalmos (4-5). No existe una relación clara entre el grado de hipertiroidismo y la cantidad de Lats circulante, pero sí existe relación con el grado de actividad de la glándula y su tamaño (6).

Está demostrado que el Lats y la tirotropina son dos sustancias completamente diferentes; mencionaremos algunas de las evidencias. Estas dos sustancias son antigénicamente diferentes (7). La sedimentación constante de la tirotropina es 4S, mientras que la del Lats es 7S. La vida media de la tirotropina cuando se inyecta en la rata es menos de 20 minutos, en cambio la vida media de la segunda es de 8 horas en el mismo animal y varias semanas en el niño recién nacido. El calor destruye más fácilmente el Lats que la tirotropina y en ésto se parece esta primera sustancia a la gamaglobulina. El Lats no disminuye, como la tirotropina con la administración de hormonas tiroideas. (1).

La sintomatología del Graves - Basedow puede mejorar gradualmente con la administración de corticoides, al mismo tiempo que se observa una disminución en el Lats circulante (8). La mejoría del exoftalmos se cree se debe a la inhibición de una reacción autoinmune o a inhibición en el depósito de mucopolisacáridos retro-orbitarios. El Lats no se encuentra en la hipófisis de pacientes hipertiroideos.

Cuando se estudia con métodos fluorescentes se aprecia que la tirotropina, tiene mayor afinidad por el núcleo, en cambio el Lats se localiza especialmente en el citoplasma (9).

Scott (10) ha demostrado que in vitro, ambas sustancias tienen efectos similares en el metabolismo tiroideo. Tanto el Lats como la tirotropina estimulan la asimilación de glucosa y aumenta la incorporación de P32 dentro de la molécula de fosfolípidos. La diferencia radica en

que Lats aumenta la incorporación de la glucosa marcada con C-14 solamente dentro de los lípidos neutros, en cambio la tirotropina no mostraba este efecto.

Existe evidencia sugestiva que Lats es un anticuerpo. Meet, Kriss y Werner (5-11-12) han informado que el Lats puede ser neutralizado total o parcialmente con anticuerpo anti-Ig G, aunque algunos autores han encontrado neutralización de Lats con anticuerpos anti-Ig A (13), éste no se ha encontrado presente en la saliva donde es frecuente hallar Ig A. Hasta ahora ha sido imposible separar Lats de la fracción Ig G. (14).

Otra evidencia que Lats es una gama globulina del grupo Ig G y no Ig A se ha encontrado en el estudio de recién nacidos de madres hipertiroideas. En éstos ha sido posible detectar Lats, en períodos en los cuales es imposible detectar en normales gama-globulina Ig A. La tirotropina es bien sabido no pasa la barrera placentaria. Se ha demostrado que los linfocitos *in vitro* pueden sintetizar Lats (15).

Las diferentes porciones obtenidas a partir de la molécula de Lats, con distintas hidrólisis, muestran menor actividad que la molécula completa. Ya se mencionó que los niveles de Lats no cambian con las drogas antitiroideas.

Una disminución de los niveles séricos de Lats ha sido encontrada por Kriss (5), y Pinchera (4) en pacientes tiroidectomizados. Catz encontró que los niveles de Lats desaparecían totalmente de la sangre después de tiroidectomía total. En cambio Pinchera informó un aumento del Lats circulante en pacientes hipertiroideos tratados con I 131.

Estas observaciones tal vez puedan sugerir que un antígeno tiroideo liberado durante ciertas injurias estimula la producción de Lats.

Hay evidencias claras que Lats es un anticuerpo, pero mucho menos se conoce sobre su antígeno. Kriss sugiere que el antígeno es una histona nuclear.

Recientemente se demostró que Lats era neutralizado por una fracción microsomal de la célula tiroidea, lo que no fue demostrado por Adams (16), aunque su falla se pensó bien pudiera haberse debido a la presencia de anticuerpos bloqueadores presentes en el suero. En resumen aún permanece sin probar que Lats es un anticuerpo contra la fracción microsomal de la célula tiroidea.

RESUMEN

Con gran frecuencia en pacientes con la enfermedad de Graves Basedow se encuentra en sangre circulante una proteína, Lats, con características de un anticuerpo dirigido contra las células tiroideas. El Lats al parecer es uno de tantos anticuerpos encontrados en pacientes con esta enfermedad, aunque sí parece demostrado su papel etiológico en el hipertiroidismo congénito. Pese a toda la evidencia existente es imposible asegurar que el Graves Basedow es una entidad autoinmune.

SYNOPSIS

Lats, a protein with some characteristic of an autoantibody directed against a thyroid antigen is present in the plasma of the patients with graves' disease. This substance is one of the several antibodies found in this kind of patients. There is some evidence that the congenital hyperthyroidism is produced by Lats. It is impossible at present to prove that Graves' disease is produced by an autoimmune mechanism.

REFERENCIAS

1. Adams, D. D.: Presence of abnormal thyroid-stimulating hormone in serum of some thyrotoxic patients, *J. Clin. Endocrinol & Metab.* 18: 699, 1958.
2. Mc Kenzie, J. M.: Studies on thyroid activator of hyperthyroidism. *J. Clin. Endocrinol & Metab.* 21: 635, 1961.
3. Arnaud, C. D., Kneubuhler, H. A., Seiling, V. L., Wightman, B. K. and Engbring, N. H.: Response of normal human to infusion of plasma from patients with Graves' disease. *J. Clin. Investigation.* 44: 1287, 1965.
4. Pinchera, A., Pinchera, M. G., and Stambury, J. B.: Thyrotropin and long-acting thyroid stimulator assay in thyroid disease. *J. Clin. Endocrinol. & Metab.* 25: 189, 1965.
5. Kriss, J. P., Pleshakov, V., and Chien, J. R.: Isolation and identification of long acting thyroid stimulator and its relation to hyperthyroidism and circumscribed pretibial myxedema, *J. Clin. Endocrinol & Metab.* 24: 1005, 1964.
6. Carneiro, L., Dorrington, K. K., and Munro, D. S.: Relation between long acting thyroid stimulator and thyroid function in thyrotoxicosis. *Lancet* 2: 878, 1966.
7. Dorrington, K. J. Carneiro, L. and Munro D. S.: Chemical studies on long acting thyroid stimulator. In *International. Thyroid conference. 5th. Rome, 1965.* Currents topics in thyroid Research. Edited by C. Cassans and M. Andreoli, New York Academic press, 1965, p. 455.
8. Snyder, N. J., Green, D. E. and Solomon, D. H.: Glucocorticoid induced disappearance of long-acting thyroid stimulator in ophthalmopathy of Graves' disease, *J. Clin. Endocrinol & Metab.* 24: 1129, 1964.

9. Blum, A. S., Greenspan, F. S., Hargadine, J. R. and Lowenstein, J. M.: Simultaneous detection, of estimating hormone (TSH) and long acting thyroid stimulator (LATS) *Metabolism* 16: 960, 1967.
10. Scott, T. W. Good, B. F. and Ferguson, K. A.: Comparative effects of long-acting thyroid stimulator and pituitary thyrotropin on intermediate metabolism of thyroid tissue in vitro *Endocrinology* 79: 949, 1966.
11. Meek, J. C. Jones, A. E., Lowis, U. J. and Vanderlaen, W. B.: Characterization of long-acting thyroid stimulator of Graves' disease. *Proc. Nat. Acad. Sc.* 52: 342, 1964.
12. Miyai, K. and Werner, S. S.: Concentration of long-acting thyroid stimulator (LATS) by subfractionation of Gamma globulin from Graves' disease serum *J. Clin. Endocrinol. W Metab.* 26: 504, 1965.
13. Dorrington, K. J. and Munro, D. S.: In munological studies on long-acting thyroid stimulator. *Clin. Sc.* 28: 165, 1965.
14. Ochi, Y, De Groot, J. L.: Long-acting thyroid stimulator of Graves' Disease *The New Engl. J. M. Med.* 278, 718, 1968.
15. McKenzie, J. M. and Gordon, J.: Origin of long-acting thyroid stimulator (LATS) In International Conference 5th Rome, 1965. *Current topics in thyroid Research.* Edited by C. Cassans and M. Andreoli, New York Academic press 1965, p. 445.
16. Adams, D. D. and Kennedy, T. H.: Ocurrence in thyrotoxicosis of gamma globulin which protects LATS from neutralization by extract of thyroid gland. *J. Clin. Endocrinol & Metab.* 27: 173, 1967.

