

# ANTIOQUIA MEDICA

VOL. 21 No. 7 — 1971 — 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 Restrepo Molina  
Decano Facultad de Medicina

Dr. Guillermo Latorre R.  
Presidente de la Academia

## EDITOR :

Dr. Alberto Robledo Clavijo

## ASISTENTE:

Dr. Jaime Restrepo Cuartas

## CONSEJO DE REDACCION:

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

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

## CONTENIDO

### EDITORIAL

Algunos hechos y figuras de la medicina en Antioquia. <i>Dr. Alfredo Naranjo Villegas</i> .....	483
Influencia de la glándula tiroides sobre la función renal. <i>Lic. Elsie Olaya Estefan</i> .....	497
Herencia de la capacidad de aprendizaje. Estudio experimental en ratas. <i>M. J. Martha Cecilia Lopera Ch.</i> .....	515
Desnutrición proteica y aprendizaje en ratas. <i>M. F. Martha Cecilia Lopera Ch.</i> <i>Dres. Luis Enrique Echeverri U., Gilberto Gallo L., Hernán Vélez A.</i> .....	533
Frecuencia de bacterias enteropatógenas,, parásitos y virus en niños con diarrea y en un grupo control. <i>Dres. Hernando Diaz A., Jairo López L., Hugo Trujillo S., Alfonso Rodríguez B., Federico Diaz G., Horacio Zuluaga Z., José Hernán López T.</i> .....	547
Estudios terapéuticos y quimioprolácticos con la droga antiamibiana Win - 13.146. <i>Dres. Horacio Zuluaga, David Botero, Srtas. Herta Vélez, Amanda Castaño</i> .....	559
Recuperación funcional de miembros reimplantados. <i>Dres. Marco A. Ramírez Z., J. Marcos Duque G., León Hernández, Alvaro Londoño M.</i> .....	575
Respuesta del perro intoxicado con Xilocaína intraperitoneal al tratamiento con Dipiridamol intravenoso. <i>Dr. Jairo Isaza C., Srta. Silvia García J.</i> .....	593
Fisiología gástrica. <i>Dr. Jaime Restrepo Cuartas</i> .....	611

## ALGUNOS HECHOS Y FIGURAS DE LA MEDICINA EN ANTIOQUIA

DR. ALFREDO NARANJO VILLEGAS

“Valemos poco frente al pasado. Poco agregamos a la ciencia, quizás nada.

Nuestro mérito de que estamos tan complacidos y orgullosos pertenece a nuestros maestros, de los cuales nosotros somos disfrutantes”.

*Menos afortunados nosotros que México y Lima, los conocimientos médicos nos llegaron con retardo. La transición del curandero indígena al herbolario se hizo de manera insensible. Desapareció el misterio de las oraciones del brujo, pero persistió en mucho el arsenal de su terapéutica. El herbolario se nutrió en la tradición y en dos o tres obras de enfermería elemental. Apenas si existía un esbozo de examen, que casi no pasaba de un interrogatorio exiguo. Se reducía a averiguar si había o no sarro en la lengua, si la saliva era escasa o abundante, si el paciente estaba sediento y, punto avanzado, novedad en el examen, si había causón (calentura). Como examen de laboratorio, mirar la orina que, a falta de recipiente de vidrio, se llevaba en un calabazo. La figura símbolo en Medellín y sus alrededores fue don José Nicolás de Villa y Tirado, de quien don Manuel Uribe Angel nos ha dejado un fiel retrato.*

*Era frecuente la consulta por informes. Uribe Angel secretariaba a Villa y Tirado. Y en alguna ocasión en que éste hubo de ausentarse, el escribiente hizo el interrogatorio: Qué solicita usted, amigo? Una*

---

Conferencia pronunciada por el autor, el 29 de octubre de 1971, en la Academia de Medicina de Medellín.

receta, amo. Y para quién? Para mi hermano que tiene peste... el enfermo tiene sarro en la lengua? Sí, señor. Blanco, amarillo o negro? Negruzco. Sequedad en la boca? Como de un loro. Vómito? Mucho. Sed? Muchísima. Delirio? Un poco prevaricado. Calentura? Mucha causón. Vino entonces la receta: Tomará en el día tres vasos de una tisana compuesta con una pucha de suero, un puño de verdolaga, raíz de grama, borraja, cerraja, perejil, vendeagujas y espadilla, agregándole treinta gotas de nitro dulce, once gramos de sal de nitro, una cucharada de miel de abejas y un terrón de azúcar. Por la noche le pondrá una lavativa de cocimiento de malva, bledo, batatilla, tamarindo, cañafístula y panela”

La farmacopea era eso. Las virtudes de las plantas se conocían empíricamente y la tradición las perpetuaba. Las más comunes eran malva, perejil, bledo, malvavisco, poleo, toronjil, cerraja, yerbabuena, naranjo, zarza, quina, eneldo... Pero los remedios de más jerarquía el maná, el nitro, el crémor, la miel de abejas, el ruibarbo...

Las fórmulas, sigue contando Uribe Angel, tenían algunas hasta veinte plantas distintas, “de suerte que al llegar a casa era necesario que una falange de comisionados anduviese por huertas y jardines, por prados y rastros, por bosques y colinas, por cerros y por breñas, éste en busca de la aristoloquia, aquél en la de la cascarella, y el otro en indagación de la zarzaparrilla. Entre tanto... el cuerpo doméstico quedaba íntegramente ocupado en la preparación de las medicinas. Multitud de vasijas eran puestas sobre la lumbre. Aquí clarificaban suero, allí preparaban almíbar, allá hervían una tisana, acullá sazocaban un caldo, y más allá confeccionaban un clisterio. Todo era movimiento y actividad, todo ocupación y lidia, todo laboriosidad y fatiga, y en cuanto al infeliz enfermo, su suerte era desastrosa: apósitos por centenares, emplastos por decenas, fricciones, unturas, lavativas, vomitivos, purgantes y, sobre todo, bebidas en cantidades monstruosas; y tan complicada era esa polifarmacia, que los dolientes daban con frecuencia en terminar sus penas bajo la siniestra influencia de una hidropesía”.

La cirugía: Pero si así andaba la medicina, con posición social consagrada hacía muchas centurias, qué diríamos de la cirugía que apenas la había conquistado en algunas naciones del viejo mundo, y que en español era tan desdeñada que Martín Martínez, médico de cámara de Carlos III, tuvo que revalorarla escribiendo su apología: (citado por Hernández de Alba) “lo que no puedo consentir es el poco aprecio que el vulgo hace de esta difícil y saludable profesión, siendo

la más antigua y artificiosa parte de la medicina de la cual hizo tanta estimación Hipócrates... que no quiso revelarla a los Ydiotas; pero como consiste en obras y no en palabras y el Ydiotismo es capaz de decir y no de obrar, se infiere que sólo la Cirugía es el sagrado inviolable a donde no penetra la curiosidad del Vulgo”.

Por lo demás, eran bien exiguos los conocimientos quirúrgicos entre nosotros: no había una separación definida entre odontología y cirugía propiamente dicha, de tal manera que el cirujano se reducía a extraer muelas y hacer sangrías. Como “especialista” en aquellos tiempos don José María Upegui era experto en amputación de brazos y piernas. No existiendo las sondas de cateterismo “toda enfermedad que ponía obstáculo a la emisión de líquidos del cuerpo humano, era mortal; el mal de orina sobre todas”.

Ya desde 1635, al arribo de Fray Cristóbal de Torres a Santa Fe de Bogotá, llega con él, como médico suyo, Rodrigo Enríquez de Andrade. Con los dos, la medicina en el Nuevo Reyno de Granada da sus primeros pasos. En efecto, en 1636 se dicta por vez primera cátedra de medicina, en el colegio seminario de San Bartolomé. Pero no pasan de simples balbucesos estos ensayos iniciales. Para 1635 el Colegio Mayor de Nuestra Señora del Rosario es el heredero legal, digámoslo así, por cédula real de Felipe IV, para la constitución del Colegio “donde se estudiase la doctrina de Santo Tomás, la jurisprudencia y la medicina”.

Pero no hay dinero, los años pasan hasta completar casi un siglo. Sólo el 3 de octubre de 1733 el Rector don Fernando Antonio de Camacho y Rojas inaugura definitivamente el primer curso público de Medicina. Es su decano, por así decirlo, el Dr. Francisco Fontes. Definitivamente he dicho? No. Continuaron los balbucesos. Hasta que llega José Celestino Mutis que muestra cómo para la Facultad de Medicina “sólo ha sido una ilusión de pura perspectiva la concesión de la cátedra. No hay dotación, y por consecuencia, incapaz de abarcar todas las materias de su enseñanza, origina la indiferencia y la deserción total de los pocos profesores adscritos a ella’.

A este respecto, es de la mayor importancia releer la correspondencia del gaditano: cuando comenta a su Majestad el Rey de España la presencia de algunos médicos llegados de la metrópoli, salta este párrafo sintomático de su sensibilidad social: “Así es que por entonces, y principalmente en este último decenio (escribe en junio de 1801) por la residencia de otros dos profesores, don Honorato de

Villa y don Miguel Isla, con otros subalternos de buena conducta, se han mantenido bien asistidos los señores virreyes, arzobispos, tribunales, cabildos, comunidades y personas principales sin haber pensado en reclamar la necesidad de médicos más sobresalientes. Más como el resto de la población de la capital y sus provincias no pueda gozar igualmente de tan escaso beneficio, es necesario confesar que padece mucho la humanidad en todo el reino, donde se halla expuesta y realmente acometida de los insultos de los curanderos, charlatanes y viejas.

Por más conocida y llorada que haya sido esta general calamidad, subsistirá siempre que no se le aplique el único remedio de la enseñanza pública" (La capital) carece todavía de un competente número de médicos y cirujanos como lo exige su numerosa población en el día, y podrá exigirlo más en adelante por la inevitable falta de los presentes. Así se advierte que en las estaciones de algunas sobresalientes epidemias, especialmente las de disentería, sarampión y viruela, fatigados y rendidos los médicos sin tiempo ni fuerzas para consolar y asistir debidamente a la muchedumbre popular, se entrega esta por necesidad... a los Orenes, Alfaros, Avilas y Muñozes que cometen con desenfreno sus abusos a la sombra de otras curaciones prodigiosas que les atribuye la ignorancia".

La tenacidad y el genio de Mutis logran su objetivo: La real cédula del 2 de octubre de 1801, celebra y aprueba, ahora sí de manera permanente, la Facultad de Medicina del Rosario. Isla, Vicente Gil de Tejada y Jorge Tadeo Lozano son los insuperables colaboradores de Mutis. Han corrido escasos dos siglos desde el día en que Fray Cristóbal de Torres enunció su plan de estudios médicos para el Nuevo Reino de Granada.

El claustro del Rosario, que acunó la República, fue también la matriz de donde salieron, para esparcirse por los cuatro puntos cardinales del país, los primeros médicos graduados en Santa Fe de Bogotá. A Antioquia llegan (y cómo quisiera plasmar en párrafos a la medida de lo que fueron la obra de cada uno de ellos). Antonio Mendoza, José Ignacio Quevedo, José María Martínez Pardo, Manuel Vicente de la Roche, Fausto Santamaría, Pedro Uribe Restrepo, Alejandro Posada... Los "recetadores" cedían el paso a los médicos.

Estamos muy lejos aún de tener en Antioquia nuestra propia Facultad de Medicina. Pero hay una vocación tal de servicio que más de uno de los llegados de otras latitudes se convierte en maestro. Manuel Vicente de la Roche enseñaba medicina privadamente (la

gloria de su docencia es Andrés Posada Arango). Julio Escobar daba clases de Anatomía en un destartalado cuarto y el doctor Aureliano Posada dictaba simultáneamente cursos de fisiología y patología. La memoria de Uribe Angel y la de Andrés Posada Arango me perdonan que altere el orden de preeminencia, que me retire un poco al rincón donde no llegue aún el fulgor, que todo iluminan, de su avasalladora presencia en las últimas décadas del siglo pasado, cuando de la medicina en Antioquia se trata. Evocaré antes a aquel que el primero de los nombrados llamó "Padre del Pueblo, "uno de los más eruditos y eminentes sabios de Colombia".

José María Martínez Pardo, que tales calificativos mereció del envidadoño, cautiva por la extensión de sus conocimientos, por la multiplicidad de sus actividades, pero sobre todo, por el sentido heroico de la caridad.

Yo no sé si la anécdota es cierta, o si surgió precisamente de su vida tan fielmente ceñida a esa virtud teologal. En todo caso, cuenta algún cronista que como no fue escogido, como se esperaba por sus excelencias de estudiante, para ir a Bogotá en representación de su ciudad a recibir las enseñanzas que en aquel entonces eran la obsesión del General Santander, hubo de resignarse, dada su pobreza, a quedarse en su terruño. Fue cuando su abuelo, éste sí acaudalado, le dio, con la oferta de su ayuda, esta recomendación: "Inclínate al estudio de la medicina, para que durante tu vida sirvas sin remuneración alguna a los enfermos de esta ciudad". Llegado a Bogotá es, a los veinte años, profesor de la Universidad Central —resultado de la fusión de San Bartolomé y el Rosario—. Se gradúa en medicina y regresa a Santa Fe de Antioquia, Pero, convencido de que, como él mismo escribiera, "no es permitido en un siglo y en un país como el nuestro, dejar un varón sin cultivo pues no es para él solo, es para el país que se deben cultivar las facultades", no vacila en duplicarse: No hay maestros, porque el presupuesto no alcanza para pagarlos. Martínez Pardo es maestro de escuela y médico a la vez. Un poco más tarde, Vice-Rector del Seminario de Antioquia, dicta, gratuitamente también, las cátedras de Matemáticas, Filosofía y Medicina. Igual que en Medellín con de la Roche Escobar y Posada, en Santa Fe de Antioquia, Martínez Pardo dá una preparación, de emergencia pudiéramos decir, que permite al menos suplir la falta de enseñanza médica oficial. En los Anales de la Academia se lee por allá, en una nota sobre el doctor Juan Villa y Villa: "discípulo aventajado del doctor José María Martínez Pardo, siguió con él estudios de medicina con notable aprovechamien-

to, y esto en tal manera que cuando más tarde se halló con medios suficientes para solicitar la investidura de doctorado, se trasladó a la capital de la República... en donde presentó uno de los más lúcidos exámenes”.

Martínez Pardo es arrastrado a la arena política. “En sus arengas, anota alguien, no dice una palabra inútil”. Diputado, representante, senador (no hay de qué asombrarse pues en aquellos tiempos la proporción era inversa: Esos cuerpos eran respetados porque la mayoría de sus miembros eran respetables), Gobernador de Antioquia... Amigo íntimo de Mariano Ospina Rodríguez y de Florentino González, no los acompaña en la conjura de septiembre contra el Padre de la Patria. Y el 7 de marzo de 1849, cuando un voto contra conciencia “para que el congreso no sea asesinado” decide la elección, Martínez Pardo se mantiene erguido: y da su voto por el candidato de sus convicciones.

En el ejercicio de su profesión fue la caridad su sello característico. Uno de los favorecidos por su eficiencia profesional le da \$ 600. Inmediatamente los reparte por igual a un almacén para que provea de tales a los pobres y a una botica para recetas a los menesterosos. En uno de sus viajes de regreso de Bogotá en el camino de Guaduas encuentra un pobre enfermo que desfallece de debilidad. Martínez se apea del caballo, lo cede al enfermo y en Guaduas lo examina, le formula y le costea el valor de la receta. No es cierto que a la mente acude una parábola que, para enseñar quién es el prójimo, comienza: “Un hombre bajaba de Jerusalén a Jericó...?”

Llegado a la ancianidad, la pobreza material es su corona de gloria. Tanto que en Medellín circula un impreso en que se reclama porque en Santa Fe de Antioquia padece estrecheces un constante benefactor de los desheredados. Y en el decreto del Obispo d Antioquia, Mons. Jesús María Rodríguez se lee uno de los considerandos: “Que (el doctor Martínez Pardo) ha llegado a la ancianidad colmado de tantos merecimientos, sin los recursos necesarios para su subsistencia, porque también ha sobresaldo por su desprendimiento y abnegación...”. Le asigna al doctor Martínez Pardo \$ 50 mensuales.

Su muerte llenó de luto a los humildes de toda la región, prueba inequívoca de lo que fue para ellos. “Modelo de virtudes y de ciencia”, lo proclamó la Academia de Medicina de Medellín. José María Martínez Pardo hace honor a Antioquia, hace honor a la medicina y hace honor a la humanidad.

Semejante a Martínez Pardo como prototipo de la caridad, con acopio abundante de conocimiento de los clásicos, no contaminado como su maestro en el ajetreo político, Pedro Dimas Estrada fue en Medellín el más acatado, el más querido, el mejor consejero de cuantos —y fueron muchos—, brillaron en los últimos decenios del siglo pasado. “El médico de los pobres” como lo llamó Uribe Angel, era además, en frase del mismo “el razonador más poderoso en cuestiones medicinales”. De un certero criterio y de lógica inexorable, el ascendiente que ejerció entre sus colegas era, pues, explicable. Su nombre como médico resistió el embate de los años, que es el signo inequívoco para distinguir lo auténtico de lo falsificado. No limitó su actividad a un sólo sector social. Del pordiosero al opulento, de la choza más humilde hasta la morada del más rico, el apóstol de la medicina se consagró a servir al enfermo. “Pudo llegar a ser opulento y murió pobre”. A tal punto que Uribe Angel expresa en su oración fúnebre sobre Dimas Estrada que “espera que las demostraciones de un pueblo reconocido enmendarán generosamente la precaria situación en que los huérfanos han quedado”.

Las honras fúnebres de Dimas Estrada fueron su apoteosis. El solo hecho de que los artesanos se hicieran cargo de todos los detalles del funeral, dá la medida de su anclaje en el alma popular. Y don Fidel Cano, curtido en luchas políticas, concedor de los hombres, pudo escribir que “jamás se había visto aquí nada semejante a lo que ahora ha pasado: Nunca la sociedad entera se había reunido con tan sincero y vivo interés en torno al lecho de un moribundo... Y alrededor de ningún féretro se han juntado, más espontáneamente ni con más cierto dolor las clases, los gremios y los partidos... El encargo que él llenó santamente en la tierra fue el de batallar con el dolor ajeno”.

Pero si Martínez Pardo y Dimas Estrada trascienden como ejemplo de médicos-apóstoles capaces de darse totalmente, en cada momento, a cada enfermo, no importa la escala social en que esté colocado, Manuel Uribe Angel es, sin discusión, el padre de la medicina en Antioquia. Por suerte para nosotros, los precursores médicos tuvieron el valor de afrontar, al dejar constancia escrita de sus conocimientos, el juicio de la posteridad. Qué importa que en determinados casos estuvieran errados. Qué importa que a la luz de los conocimientos actuales hayan sido revaluadas tantas hipótesis a cuyos pies acumularon montículos de pruebas nuestros abuelos de la medicina. Para juzgarlos, sigamos el consejo de Murray: “Tomemos como patrón el

*espíritu ante el cual la cosa realizada vale menos que la calidad del espíritu que la realiza; que dá menos importancia a la suma de los conocimientos adquiridos que al amor del conocimiento mismo...".*

*Yo sé que en el curso de esta conferencia cometeré omisiones imperdonablemente voluntarias, porque no se trata de escribir biografías, sino de definir el papel que, por el impulso que le imprimieron, jugaron ciertas vidas en la génesis de nuestra propia medicina. Manuel Uribe Angel y Andrés Posada Arango colman a plenitud los primeros años de nuestra infancia médica. Casi podríamos decir que no hay problema, de los que agitaron aquellos primeros tiempos de organización, en que no hubieran actuado como consultores obligados. Desde la ubicación y condiciones higiénicas de una carnicería, hasta el estudio del sitio adecuado para un leprocomio. Desde la necesidad de un acueducto, hasta el planteamiento urgente de la profesión de médico legista, en una época en que la justicia, a falta de médicos exclusivamente a esa rama dedicados, los reclutaba a la fuerza para la práctica de una necropsia. Desde la previsión, ya cumplida, de la catástrofe que sería la tala irresponsable de los bosques, hasta la descripción apocalíptica de un invasión de langosta, Y, por sobre todo, y Uribe Angel como paradigma, el otro distintivo de aquellos hombre fue su generosidad intelectual, su ausencia de cicatería en el elogio de quien sobresalía del nivel común.*

*Un día, quienes todo lo tenían porque eran los únicos con conocimientos médicos sistemáticos coronados legalmente con diploma de Universidad, se dedican a luchar porque Antioquia tenga su propia Facultad Médica. No los guía el prurito de rivalizar con la capital. Los anima la certidumbre de que la profesión se enaltece en los claustros; depura, actualizándolos, los conocimientos; crea la necesidad de un esfuerzo constante de superación; es manantial inagotable de investigación; permite —obligando así a la agudeza diagnóstica— confrontar la clínica con la patología; se irradia en beneficio, pues, de la comunidad. Piensan en tantas esperanzas que se frustran cuando hay innumerables jóvenes de gran capacidad intelectual impedidos por su pobreza para hacer estudios en Bogotá, y mucho menos en el exterior. Y encuentran que sus anhelos tienen resonancia en otra mente de excepción, que dejó huella imborrable en los anales de nuestra historia: El doctor Pedro Justo Berrío, entonces gobernador de Antioquia. Nace así el decreto orgánico de 14 de diciembre de 1871 que junto con la Escuela de Artes y Oficios incorpora a la Universidad de Antioquia los de Medicina e Ingeniería. No hubo entre nosotros*

la transición escalonada de España a Francia, como en Santa Fe de Bogotá. Como para 1871 muchos de los nuestros se habían especializado en París, la medicina francesa se impuso desde el comienzo.

Uribe Angel ve satisfecho ya el deseo que expresara cuando escribió que "la experiencia de los primeros médicos, reunida a las ideas jóvenes y exactas de los recién llegados, está formando alianza para dar una nueva y ventajosa fisonomía a los estudios profesionales. Eso explica el por qué una corporación incipiente de médicos que ni aún ha logrado reunirse en un centro académico conduce con honor la bandera que le es propia".

Fundada la Facultad de Medicina, el envigadeño incansable va más allá todavía. Advierte la necesidad de un centro en que los temas médicos sean tratados a nivel de profesores. En donde, dándose los principios por sabidos, se abra paso a la doctrina, si así podemos decir. En donde la selección dé énfasis a los pronunciamientos, convirtiéndola en centro obligado de consulta a las autoridades en caso de calamidad pública. Me supongo que el paisanaje lo favorecía. Y la receptividad del general Marceliano Vélez, gobernador de Antioquia, capta la importancia de organizar en sociedad permanente el cuerpo médico de la ciudad. Más clarividente el general Vélez, la Academia de Medicina de Medellín precede en casi cuatro años a la Nacional creada por Ley 71 del congreso de 1890, que transformó en Academia la Sociedad de Medicina y Ciencias Naturales de Bogotá.

Y cómo es de excitante la consulta de los Anales de esta Academia nuestra. Cómo se presta su lectura no sólo para el aprendizaje, para el estudio de la evolución de los conocimientos, sino para la benevolencia ante la persistencia de ciertas vanidades, y la honradez científica de quienes van doblegándose ante los descubrimientos que echan por tierra el edificio de sus teorías. Apenas en los albores de nuestra institución, Andrés Posada Arango escribe sus "Consideraciones sobre los efluvios telúricos", en donde sienta que el suelo de los países cálidos, más o menos húmedo, y que contiene restos de origen vegetal, exhala emanaciones que, como las de las ciénagas, contienen el germen productor de la afección intermitente. Ese germen morbífico penetra a nuestro organismo por el aparato respiratorio con sólo pasar a inmediaciones de los pantanos... Que debe notarse que durante el día los efluvios, arrastrados sin duda por el vapor que el calor solar enrarece, se encuentran en regiones elevadas de la atmósfera, lo que hace que en horas de sol puedan visitarse casi impunemente

aquellas localidades pantanosas, cuando casi seguramente se experimentarán sus malos efectos al fin de la tarde o en las primeras horas de la noche". Para 1893, Juan de Dios Carrasquilla, que ya superó en parte la teoría de los efluvios, gases mefíticos, emanaciones palustres, habla ante el primer Congreso Médico Nacional de Medicina, en Bogotá, y expone cómo Laverán ha descubierto 14 años antes el organismo que engendra la enfermedad en la sangre del palúdico. Pero Carrasquilla (concesión a las creencias imperantes?) aún cree que se adquiere el paludismo por introducción a las vías digestivas de los "medios" (sic) en que puede existir este parásito al estado de espora".

Pero poco a poco se va abriendo paso la verdad. Meses después, Posada Arango anota que "hay autores, como el italiano doctor Grossi, que dicen que sin anopheles no hay paludismo". No somos nosotros tan exclusivistas; creemos que pueden adquirirse tales fiebres, por sólo respirar el aire de la noche en esas localidades; por tomar malas aguas" (como se ve, paludismo, tifoidea y paratifoidea se confundían al parecer). Pero cuando en 1909 publica sus "Estudios Científicos" está ya rendido a la evidencia: los anopheles desempeñan un papel importante en la salubridad de las regiones palustres, pues está demostrado hoy que son agentes activos, sino únicos, de la transmisión de las fiebres palúdicas, inoculando los hematozoarios por medio de sus picaduras". La biología del parásito explicaba el horario de adquisición de la enfermedad.

Más prontamente que en el caso del paludismo, es la rectificación con respecto a la Anquilostomiasis. Con el título de TUN TUN había publicado un artículo en el Dictionnaire Encyclopedique des Sciences Médicales, de París. "Cuál será la causa del tún tún— se preguntaba—. La influencia de las malas aguas usadas para bebida en las localidades en que reina la enfermedad, turbias y gredosas". "Por eso había yo creído que la arcilla era la causa de la enfermedad, sin entrar a decidir si aquella obraba directamente sobre los glóbulos sanguíneos, destruyéndolos, o indirectamente, trastornando y pervirtiendo las funciones digestivas". Pero cuando regresa a Antioquia, cuenta él mismo Posada Arango, el examen cuidadoso de algunos cadáveres de tuntunientos le hizo reconocer, en 1872, que la causa era la que Griessigger señaló para la clorosis de Egipto: El duodeno, estaba cubierto de innumerables anquilostomas sobre todo hembras. Y, ahora sí (son sus palabras) como el fin principal de todo estudio médico debe ser alcanzar la curación de las enfermedades o preverse de ellas . . . formula los principios fundamentales del tratamien-

to que aún siguen vigentes: impedir la entrada de los anquilostomas, destruirlos o provocar su expulsión, reponer las pérdidas sanguíneas.

Uno de los más apasionantes temas que pueden verse en los Anales (Tomo II, 316-319), son los informes médicos sobre las llamadas "Epidemias de Junín y La Hermosa", Uribe Angel y Manuel V. de la Roche examinan a dos mineros de las cercanías de Cruces de Cáceres, y estudian el informe rendido por el "jefe de los Establecimientos (sic) que no es médico. Los síntomas: inapetencia, estreñimiento, molestia epigástrica, abatimiento moral, debilidad en las piernas, luego hinchazón de las mismas, vespertina al comienzo, pero rápidamente generalizada. Muerte a corto tiempo. El informe del señor Francisco H. Parra insiste en el estado de las aguas, en que las acequias están limpias, etc., en seguimiento posiblemente de la idea de la naturaleza hídrica de la enfermedad. De acuerdo con ella, Uribe Angel y de la Roche recomiendan hervir el agua para beber. Si ya se la ha ingerido, copita de buen ron con quina al almuerzo y a la comida. Tónicos como la poción de Jaccoud (a base de quina, coñac y Burdeos), alimentos como leche, y en especial carne de res, preparaciones de trigo de maíz y alimentos nutritivos...

Lo curioso es que dos meses después, y en el mismo año de 1888, el doctor Juan B. Tamayo que vivió un año en Cruces de Cáceres, describe desde Anorí, con precisión semiológica, ya que es médico, los síntomas, y hace el diagnóstico correcto de la enfermedad: beriberi, con otras observaciones muy importantes a la luz de los conocimientos actuales: las bebidas alcohólicas son poderosas causas predisponentes (piénsese en el alcohólico no alimentado), pero insiste, de acuerdo con la época, en que la causa específica está en las aguas.

Lo más importante, y que deseo subrayar, es que en junio de ese mismo año, tres meses después del informe de Uribe Angel y de la Roche rinde el suyo sobre las informaciones de Tamayo, el doctor Julio Restrepo: Acepta el diagnóstico de beriberi, pero se aparta totalmente de la tesis de que las aguas sean la causa. Anota el hecho capital de que el tiempo en que más casos de beriberi se presentaron, en aquella región hubo escasez de legumbres y los trabajadores estuvieron sometidos casi exclusivamente a carne y chocolate. Casi todos los atacados eran peones de los que ganaban menos jornal y no podían alimentarse con otra cosa que con la ración que se les daba, al paso que los empleados y todos aquellos que podían variar su alimentación agregando a ella legumbres, gozaban de inmunidad; y los que una

vez atacados se alejaban a puntos en donde la alimentación podría ser variada, curaban pronto y radicalmente.

El doctor Restrepo había leído el artículo sobre beriberi de *Le Roy de Mericourt* en el *Diccionario Enciclopédico*, en que se menciona el hecho observado en los barcos de pasajeros: los mal alimentados sufrían la enfermedad, y en cambio salieron ilesos los bien alimentados, a pesar de que unos y otros bebían de la misma agua. Según esto, queda demostrado, dice Julio Restrepo, que la verdadera causa del beriberi está en la alimentación insuficiente, no en cantidad, sino en calidad.

Así, por el estilo, es cautivante la revisión, uno por uno, de los *Anales* de esta Academia. La constancia de sus fundadores. La honestidad. Su devoción a las glorias de la Patria. Ellos que ayudaban a reconstruirla, cada vez que los políticos la despedazaban. "Los laboratorios, escribía Uribe Angel, nos llegan con la paz y se nos van con la guerra". La brecha que va abriendo la muerte en los primeros cuadros dirigentes. La reiterada admonición a los médicos: en el umbral de su ceguera física, y electo Presidente Honorario de la Academia, Uribe Angel, decía: "Advertid a los discípulos que la medicina es asunto de amor y caridad... Pero eso no quiere decir que los afanes y desvelos del médico... no tengan derecho a justa remuneración, porque en realidad hombres rodeados de obligaciones... bien necesitan poseer medios bastantes para desempeñar dignamente sus deberes... Pero que no olviden que en la superposición de las capas sociales, debajo de los opulentos están los simplemente ricos; debajo de éstos los de medianos haberes; siguen los artesanos a éstos los obreros, y, en último término, los pobres de solemnidad; y que mediten que para estos últimos hay hambre que atormenta, desabrigo que enferma, tristeza que aniquila y escasez absoluta que mata. A estos últimos deben dedicar sus cuidados con el mismo esmero con que los consagren a los favorecidos de la suerte".

Un día, por benevolencia del más allegado de sus familiares, cayeron en mis manos algunas de las pocas cosas que dejó escritas Joaquín Aristizábal, ese forjador de generaciones médicas que honran el país y me encontré una frase que me impresionó. La pronunciaión en el discurso de homenaje al doctor Gil J. Gil, sucesor en la cátedra de Cirugía de quien, el último de esta conferencia, voy a hablar: "...y llegó un día (tenía que llegar y qué bien lo recuerdo!) en que al fastidioso estado... de actitudes sin sagacidad, sin inteligencia y sin síndé-

resis, se sumaba el dolor sin consuelo de la pérdida irreparable... del no superado ni siquiera alcanzado profesor Montoya y Flórez...". ....

No tuve la suerte de conocer al titiribiseño. Lo busqué en los Anales. Y allí pude calibrar su intelecto, porque dejó constancia de su labor. Es el primero de quien se encuentran estadísticas bien llevadas en su Servicio de Cirugía del Hospital San Juan de Dios... Mes por mes, durante varios años, aparece allí la extraordinaria multiplicidad de sus intervenciones y de sus resultados: desde la estrechez uretral blenorragica, hasta el cáncer en la raíz de la lengua; desde el tumor maligno del ovario, hasta la catarata; desde el neurinoma del antebrazo, hasta la anquilosis de la rodilla; desde el émulis del maxilar, hasta el sarcoma de la región parotídea. Toda la gama de la cirugía general. Y me encontré también su estupenda conferencia inaugural en la Nueva Sala de Operaciones del Hospital, maravilloso compendio de asepsia y antisepsia, de reglas prácticas para cirujanos, ayudantes, anestesistas, enfermeras.

Y algo más, que va mostrando cómo de hito en hito, de fracaso en fracaso, van siendo modificadas las fallas iniciales de los estudios médicos: la separación que él pedía, no sólo física sino en el tiempo, de las cátedras de Cirugía y Patología (ya en la distancia se preanunciaba la figura de Alfredo Correa Henao). Me encontré, además, que gracias a este ejemplar profesor, a nuestra Facultad se vertieron, sin cicatería, sin egoísmo, todos los conocimientos en boga entonces en la Ciudad Luz. En sus conferencias de Bacteriología, que con él entra por vez primera, y de manera sistematizada, en el pènsu de estudios, enseña a buscar, y a hacer las preparaciones, la bacteria, el parásito, el hongo. Llamado por el General Reyes, —aquél gran colombiano que nos dio tantos decenios de paz, tanto de progreso organizado y que abandonó el poder con las manos vacías—, Montoya y Flórez se traslada a Agua de Dios. Y como de todo lo que hace queda su huella, de esos años sale su obra "La Lepra en Colombia", que condensa cuanto hasta entonces se conocía de la enfermedad. Lo mismo cuando preside la Academia Antioqueña de Historia, su paso es marcado por contribuciones de excepcional calidad, como cuando hace el estudio de ciertas tribus indígenas.

Redactor de la Revista de la Academia, sus Crónicas tienen aciertos estupendos y profecías cumplidas.

En julio de 1903 escribe: ...Si los yankees hacen el canal, progresaremos tanto y aprovecharemos más si éste se hace por Nicaragua.

gua que por Panamá... y los americanos no nos amagarán con una anexión directa o indirecta como en Tejas, el honor de hacernos un canal en territorio colombiano, porque Panamá, a los pocos años de funcionamiento del canal, se anexará directa o indirectamente, opóngase quien se opusiere, pues éste es el corolario forzoso de esta clase de negocios". Y bajo el título de *La Apendicitis Crónica de Colombia*, escrito en agosto del mismo año: "Panamá es para Colombia una verdadera apendicitis crónica, para la cual los yankees han propuesto, a guisa de opio calmante, la exigua cantidad de diez millones de dólares; esto por supuesto sin que ellos dejen la idea de una extirpación radical en el momento oportuno: o sea la PANAMECTOMIA". Menos de tres meses después, la traición de Huertas hacía creer a los panameños que el suyo era un pueblo soberano!

Pero con todo y su yankofobia no incurrió Montoya y Flórez en un chauvinismo ridículo ni oportunista. Enamorado de Francia, discípulo de Doyen, no fue impermeable a cuanto de bueno hay en la nación norteamericana. Si no sucumbe a los hechizos del Nueva York de antaño, en la Clínica Mayo revalúa conceptos. Y no vacila en traer a Colombia nuevos conocimientos que darán nuevo impulso, también, a la Cirugía. Como Uribe Angel, como Posada Arango, como de la Roche, se equivoca más de una vez. Y de tumbo en tumbo no es como la ciencia da el salto a la cúspide?

Señor Presidente de la Academia de Medicina: Bien sé que al encomendarme la grata y honrosa misión de llevar la palabra esta noche, tuvo usted la creencia, y yo la pretensión, de que diría algo a la altura del homenaje que se le rinde a la Facultad de Medicina en su centenario, reflejo como son la una de la otra. Fue atrevimiento de ignorancia haber aceptado. Cuando me dí a la obra, cuando, asombrado, descubría el por qué de la admiración que en su tiempo suscitaron tantos hombres, y cuando a los suyos sumé otros nombres injustamente olvidados, o tan próximos en la muerte que la amistad distorsiona la perspectiva; cuando del acta al libro, del archivo familiar al de historia, iba captando en su conjunto el proceso que fue del curandero al herbolario, de éste al médico de familia, del autodidacta al universitario, de Don José Nicolás de Villa a Andrés Posada Arango, del balbuceo a la cátedra, advertí mi impotencia. Tardé tanto en comprenderlo, que al darme cuenta de mi fracaso consideré más honesto, puesto que yo tuve tiempo para prepararme, asumir la responsabilidad de no haber dicho lo que se esperó que diría. Gracias a todos por su paciencia!

## INFLUENCIA DE LA GLANDULA TIROIDES SOBRE LA FUNCION RENAL

LIC. ELSIE OLAYA ESTEFAN \*

Quizás la primera demostración experimental de la participación de la tiroides en la función del organismo corresponde a Schiff, quien en 1858 realizó la primera tiroidectomía. Pero los primeros conocimientos sobre la función tiroidea resultaron del estudio, en el hombre, del mixedema espontáneo, observación hecha por Gull, en 1873 (1) y que corresponde al mixedema post-operatorio de Reverdin (1882), (2), o caquexia extrumipriva de Kocher (1883). (3)

En 1891, Murray (4) y Fenwick (5) reportaron, independientemente, la acción diurética de los extractos tiroideos consecutivamente a su aplicación a diferentes especies de animales. Posteriormente, diversos autores (6, 7, 8, 9, 10), demostraron, en el hombre y en algunos animales, que la administración de tiroides desecada produce diuresis. Brull (11, 12), confirmó experimentalmente la acción diurética de la tiroxina en perros con circulación cruzada. Byrom, en 1934 (13), demostró que en las personas normales el exceso de líquido excretado por acción de la hormona tiroidea contenía más potasio que sodio y que por lo tanto presumiblemente provenía de fuentes intracelulares; en el mixedema en cambio, el líquido contenía más sodio que potasio y se podía inferir que su origen principal era el líquido extracelular.

Además, otros investigadores afirman que la administración de tiroides desecada (14, 15, 16, 17), así como el aumento de secreción de la hormona tiroidea, en el hipertiroidismo (18), produce exage-

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

ración de la poliuria en sujetos con diabetes insípida, mientras que la tiroidectomía da origen a efectos totalmente opuestos (19-20-21-22).

Hlad y col. (23) y Ford y col. (24), han reportado que la función renal general representada por el transporte máximo del Paraaminohipurato de sodio (PAH), se halla aumentada en sujetos con tirotoxicosis. Mackay y Sherrill (25), encontraron que la función renal decrece en pacientes con hipotiroidismo mientras que aumenta en aquellos con hipertiroidismo. También, la tiroides o sus extractos aumentan la filtración glomerular (26, 27, 28, 29), el flujo plasmático renal efectivo (30), así como la capacidad tubular de reabsorción de glucosa (31), además de modificar la efectividad de la hormona vasopresora para controlar la absorción renal tubular de agua. (32).

En algunos casos de tirotoxicosis la filtración glomerular no se modifica (33), disminuye (34) o, por el contrario, aumenta (16). Sin embargo, la tiroidectomía disminuye la filtración glomerular y como consecuencia, la excreción de sodio también decrece (35-36-37-38).

Leaf y Col. (39), han postulado que el aumento del flujo urinario observado consecutivamente a la aplicación de tiroxina se debe al incremento de la excreción de solutos por la orina.

Handley (40), atribuye las respuestas observadas en el riñón a procesos metabólicos que influyen en el nefrón, en lugar de ejercer un efecto específico en los sistemas enzimáticos tubulares. A su vez, Epstein y Rivera (41), al examinar la capacidad renal de concentración en pacientes con tirotoxicosis encontraron que no había deterioro alguno, mientras que Wijdeveld y Jansen (42), reportaron daño temporal en la capacidad renal de concentración en el hipotiroidismo, como consecuencia del aumento del débito cardíaco que incrementa el flujo de sangre en los vasos rectos y limita la eficiencia del mecanismo de difusión por contracorriente. Weston y col. (43), sugieren que debido al cambio en la utilización de oxígeno en el hipertiroidismo, se limita el mecanismo de transporte de sodio que es el responsable de la función de contracorriente en el asa de Henle.

No obstante disponer actualmente de abundante información acerca de la participación tiroidea en la función renal, resulta evidente que la relación entre la glándula tiroides y la capacidad funcional renal en el manejo de los electrolitos sodio y potasio, requiere aún demostración experimental lo cual constituye el propósito primordial de este trabajo.

## MATERIAL Y METODOS

El presente trabajo se realizó en 12 ratas Wistar machos de 4 meses de edad aproximadamente al comienzo del experimento, cuyos pesos corporales iniciales se hallaban entre 150 y 200 gramos.

Las ratas eutiroideas seleccionadas fueron sometidas a control periódico de peso, medición de la tasa metabólica basal y balances de sodio y potasio. Las mismas pruebas se repitieron en las ratas, después de practicárseles tiroidectomía total.

Las ratas fueron colocadas en jaulas metabólicas para facilitar la recolección de muestras de orina y controlarles la dieta. Por la facilidad para determinar su contenido en sodio y potasio y para poder medir la cantidad ingerida y excretada diariamente, se prefirió dar a las ratas una dieta consistente exclusivamente de leche.

La medición de la tasa metabólica basal se hizo según el método descrito por D'Amour y Blood (44), con ligeras variaciones: básicamente se refiere a la determinación del tiempo que necesita una rata para consumir una cantidad conocida de oxígeno. El sistema comprende: un desecador que es llenado en su parte inferior con una solución de hidróxido de sodio al 5% para absorber el anhídrido carbónico espirado; un quimógrafo y su tambor para registrar el consumo de oxígeno; un sistema de conexiones entre el quimógrafo y el desecador; una jeringa de 30 c.c. para inyectar aire al sistema y un marcador de tiempo. Para determinar el consumo de oxígeno, los aparatos deben ser primero calibrados; una vez que el desecador se llena con la solución de hidróxido de sodio a la temperatura ambiente, y que el tambor está ajustado, se inscriben las líneas que indican el tiempo transcurrido desde que se empieza hasta que se termina de consumir la cantidad conocida de oxígeno. Se procede luego a hacer los cálculos de acuerdo con el peso del animal y los cambios de temperatura registrados durante la medición.

El procedimiento empleado para determinar el balance de los electrolitos, consiste en determinar las cantidades de sodio y de potasio ingeridas y excretadas por períodos de cinco días. Durante este tiempo los animales ingieren aproximadamente 100 gramos diarios de leche en polvo disuelta en agua, cuyo contenido en sodio y potasio es conocido. Se hicieron dos balances antes de la tiroidectomía y dos después, con control de peso entre cada uno de ellos. Los análisis de

sodio y potasio fueron hechos con un fotómetro de llama, Coleman modelo 21, de acuerdo con las técnicas usuales descritas en el manual del aparato (45). Los datos de los balances electrolíticos son expresados de la manera convencional, como cantidad ingerida menos cantidad excretada de cada ión.

Para efectuar la tiroidectomía, los animales se anestesian previamente con pentobarbital sódico (Nembutal) a dosis de 30 mg. por kilogramo de peso corporal por vía intraperitoneal. Se hace una incisión ventral a lo largo de la línea media, en la piel del cuello, separando las glándulas salivares y los músculos esternohioideo y digástrico, para llegar a la tráquea y exponerla cuidadosamente. La glándula, que se observa como una estructura bilobulada de color rojo intenso, a veces un poco posterior y unida generalmente por un pequeño istmo, se disecciona y se extirpa en su totalidad. La hemorragia se contiene por compresión con algodón y se procede a suturar los músculos y la piel.

Los balances post-operatorios de sodio y potasio, se efectuaron iniciándolos a los 30 y 40 días después de la intervención quirúrgica.

## RESULTADOS

En el cuadro N° 1, se muestran los resultados de los balances de los electrolitos sodio y potasio que se obtuvieron en 12 ratas normales y luego hechas hipotiroideas por extirpación quirúrgica de la glándula. Estos balances están expresados en miliequivalentes por litro y se determinaron conociendo la cantidad ingerida y excretada de cada ión por períodos de cinco días. De esta forma, los valores que aparecen en este cuadro representan en realidad la cifra retenida por cada animal durante el tiempo de las pruebas y muestran las modificaciones que se presentan después de la tiroidectomía posiblemente atribuibles a la falta de acción de la tiroxina.

La rata 9, no se tuvo en cuenta en los balances post-operatorios, porque consecutivamente a la intervención quirúrgica presentó anuria prolongada y días después murió.

Para facilitar la comprensión de los datos y visualizar mejor los resultados que se obtuvieron, se prefiere que los valores que se expresan en miliequivalentes por litro, aparezcan reducidos a porcentajes de retención para cada ión.

CUADRO N° 1

BALANCE DE LOS ELECTROLITICOS Na Y K EN RATAS EUTIROIDEAS Y DESPUES DE SOMETIDAS A TIROIDECTOMIA

EUTIROIDEAS

Rata N°	Primer Balance (mEq/L)		Segundo Balance (mEq/L)	
	Na	K	Na	K
	1	2.540	2.145	2.016
2	1.861	3.851	1.220	4.021
3	2.005	3.434	1.697	2.889
4	1.898	3.009	1.703	3.010
5	1.256	2.271	1.408	2.905
6	1.110	3.149	1.188	3.280
7	0.887	2.476	0.839	2.736
8	2.040	3.438	2.038	3.765
9	1.043	2.447	1.178	3.611
10	1.809	3.230	1.531	4.333
11	1.115	2.044	1.157	2.504
12	1.209	2.575	1.274	3.351

TIROIDECTOMIZADAS

Rata N°	Primer Balance* (mEq/L)		Segundo Balance** (mEq/L)	
	Na	K	Na	K
	1	3.575	5.730	5.635
2	3.578	5.995	4.831	9.357
3	6.904	7.768	5.644	9.538
4	3.611	5.788	4.200	8.700
5	4.156	5.953	3.671	8.826
6	3.368	5.704	4.045	8.784
7	4.524	6.157	5.440	10.002
8	3.622	5.998	4.542	9.117
9	—	—	—	—
10	4.762	6.666	4.838	8.945
11	3.587	6.180	4.057	8.164
12	4.993	5.866	3.900	7.650

\* Se hizo a los 30 días después de la intervención quirúrgica.

\*\* Se hizo a los 40 días después de la intervención quirúrgica.

Sodio: En el cuadro N° 2, se muestran los porcentajes de retención para el sodio. Se puede apreciar que la cantidad de ión que retiene cada rata en el período preoperatorio durante los dos balances, no presenta modificaciones significativas mientras que después de la tiroidectomía los valores registrados son muy altos. Esto haría suponer que algunos mecanismos que intervienen en la eliminación renal de los electrolitos han sido afectados, y como consecuencia la cantidad de sodio que aparece en la orina de las ratas tiroprivas es menor que la que aparece en las ratas intactas.

CUADRO N° 2

PORCENTAJES DE RETENCION DE SODIO

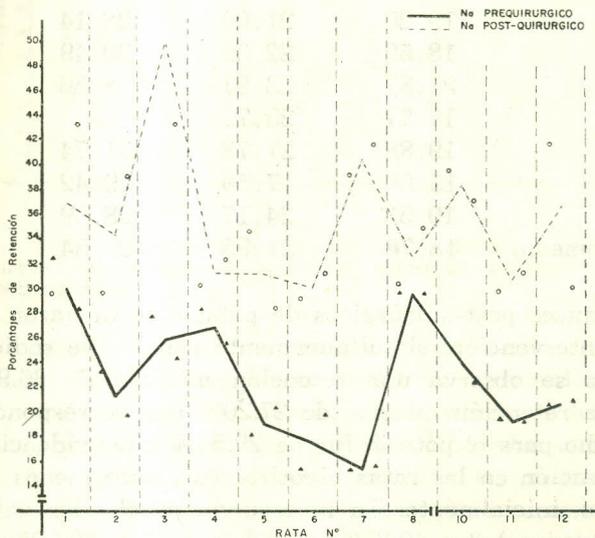
	EUTIROIDEAS		HIPOTIROIDEAS	
	1er. Balance	2º Balance	1er. Balance	2º Balance
	%	%	%	%
Rata N° 1	32.48	28.23	29.79	43.34
2	23.37	19.76	29.81	37.16
3	27.87	24.37	57.53	43.41
4	28.31	25.75	30.08	32.30
5	18.10	20.40	34.63	28.23
6	15.50	19.96	29.08	31.11
7	15.25	15.65	39.20	41.84
8	29.71	27.74	30.18	34.93
9	17.35	19.12	—	—
10	25.49	22.37	39.68	37.21
11	19.48	19.03	29.89	31.20
12	20.49	20.94	41.85	30.00
Promedio	22.78	21.94	35.61	35.52

El primer balance hecho en ratas eutiroideas muestra valores comprendidos entre 32.48% para la rata 1 y 15.25% para la rata 7. Se tomó el valor promedio de todas las ratas que en este caso fue de 22.78%. El segundo balance preoperatorio presentó cifras similares a las obtenidas en el anterior; la rata 1 alcanzó de nuevo el valor máximo con 28.23% y la rata 7 el valor mínimo con 15.65%. El promedio casi igual al anterior fue de 21.94%.

Las pruebas post-operatorias se iniciaron 30 días después de la intervención, cuando se consideró que el hipotiroidismo ya se había

establecido. El primer balance muestra un aumento marcado en la retención del ión, con un valor máximo de 57.53% y un valor mínimo de 29.08% para las ratas 3 y 6, respectivamente. El porcentaje promedio que da una idea más general de cambio, fue de 35.61% mostrando un aumento de 13.25% en relación con los valores obtenidos en ratas eutiroides. El segundo balance post-operatorio se inició a los 40 días después de la tiroidectomía; se observa una retención máxima de 43.41% alcanzada por la rata 3 y una retención mínima de 28.23% lograda por la rata 5. El promedio fue de 35.52%. No varió mucho con relación al anterior, pero es considerablemente más alto que los valores controles registrados en los animales eutiroides.

Utilizando los datos que aparecen en el cuadro N° 2, se elaboró la gráfica N° 1, para poder analizar comparativamente los valores que se obtuvieron para la retención de sodio en condiciones normales y las variaciones que se presentan en ausencia de la glándula. En la gráfica se puede observar claramente que la curva obtenida en ratas hipotiroideas es superior a la curva que se registra en condiciones normales, mostrando el aumento de retención del ión como consecuencia de la tiroidectomía, comportamiento que se observa en general para todos los animales.



Graf. N° 1: Curvas de retención de sodio antes y después de la tiroidectomía. Las curvas se trazaron teniendo en cuenta el promedio de los valores para cada rata durante el período preoperatorio y post-operatorio.

*Potasio*: Los porcentajes de retención para el potasio se muestran resumidos en el cuadro N° 3. Este electrolito presenta un comportamiento casi paralelo al sodio en las diferentes condiciones experimentales. En las ratas eutiroides durante el primer balance, los valores variaron entre 13.73% para la rata 1 y 24.31% para la rata 2 con un promedio de 18.76%. En el segundo período preoperatorio, el valor máximo correspondió a la rata 10 con 27.78% y el valor mínimo de nuevo a la rata 1 con 17.14%. El promedio para todos los animales fue 21.95%.

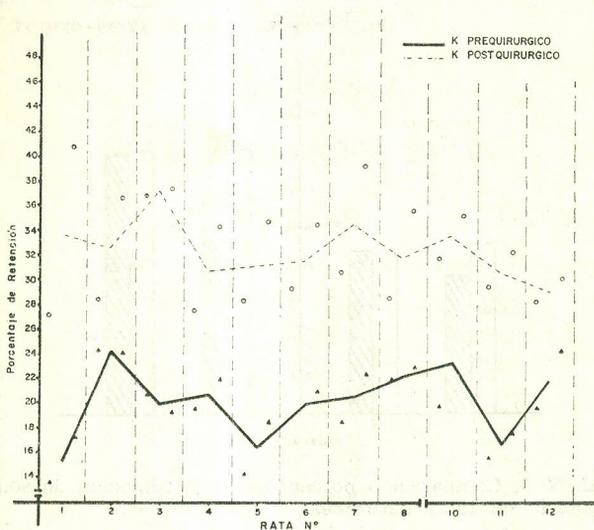
### CUADRO N° 3

#### PORCENTAJES DE RETENSIÓN DE POTASIO

	EUTIROIDEAS		HIPOTIROIDEAS	
	1er. Balance %	2º Balance %	1er. Balance %	2º Balance %
Rata N° 1	13.73	17.14	27.20	40.83
3	24.31	24.00	28.54	36.69
3	20.85	19.43	36.95	37.40
4	19.60	21.96	27.56	34.11
5	14.29	18.47	28.34	34.62
6	19.20	21.00	28.14	34.44
7	18.59	22.39	30.49	39.22
8	21.87	23.91	28.56	35.75
9	17.77	25.72	—	—
10	19.88	27.78	31.74	35.07
11	15.60	17.50	29.42	32.01
12	19.53	24.17	28.09	30.00
Promedio	18.76	21.95	29.54	35.46

Los balances post-quirúrgicos de potasio se iniciaron 30 días después de la intervención, simultáneamente con los de sodio. En la primera prueba se observa una retención máxima de 36.95% para la rata 3 y una retención mínima de 27.20% que correspondió a la rata 1. El promedio para el potasio fue de 29.54% que evidencia un aumento en la retención en las ratas hipotiroideas, pero menos marcado que para el sodio, inicialmente. En la segunda prueba los valores para el potasio fluctuaron entre 40.83% para la rata 1 y 30.00% para la rata 12, con un promedio de 35.46% que muestra una tasa alta de retención del ión en las ratas con hipotiroidismo ya bien establecido.

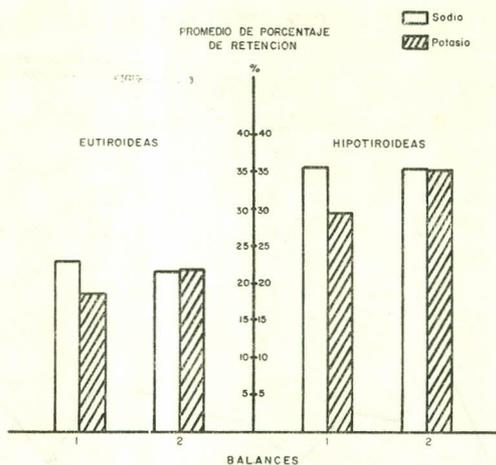
Para el potasio también se elaboraron curvas con los datos del cuadro correspondiente (ver gráfica N° 2). En líneas continuas aparece la curva obtenida en ratas eutiroideas y en líneas interrumpidas la curva correspondiente a los valores registrados en ratas hipotiroideas. Evidentemente este ión presenta un comportamiento similar al sodio, tal vez mostrando valores más estables para los animales ya que en las curvas no se observan los picos pronunciados que se ven en la gráfica N° 1. Se puede notar que al igual que para el sodio, la curva trazada con los valores de retención de potasio post-quirúrgico, es siempre superior pero más o menos paralela a la obtenida con los porcentajes de retención durante el período prequirúrgico.



Graf. N° 2: Curvas de retención de potasio donde se pueden observar las variaciones ocurridas como consecuencia del hipotiroidismo.

Una idea general completa y además resumida de los resultados hallados y expresados en las líneas anteriores, está representada en la gráfica N° 3. Se trata de hacer una comparación porcentual de la retención de los dos iones, el sodio y el potasio en las diferentes condiciones experimentales. Esta gráfica se elaboró tomando los promedios de los porcentajes de retención para todas las ratas, durante cada uno de los balances; los valores de los promedios aparecen al final de los cuadros Nros. 2 y 3. En los dos balances previos a la intervención los promedios para el sodio fueron de 22.78% y 21.94% y para el potasio 18.76% y 21.95%. Esto indicaría que en condiciones normales, la retención

de los iones presenta sólo pequeñas variaciones que pueden descartarse si se tienen en cuenta la magnitud de las que se esperan obtener como consecuencia de la tiroidectomía. Después de la intervención, el promedio de los porcentajes de retención muestra un aumento apreciable. En el primer balance, el sodio parece estar más afectado porque aunque el valor para el potasio también está elevado (29.54%), no alcanza los niveles registrados para el sodio (35.61%). En el segundo balance, los valores para el potasio y el sodio (35.46% y 35.52%, respectivamente), permanecen elevados presentando cifras que demuestran modificaciones importantes en ausencia de la glándula tiroides.



Graf. N° 3: Comparación porcentual de la retención de sodio y potasio en ratas eutiroides e hipotiroideas.

Finalmente, en el cuadro N° 4, aparecen los resultados obtenidos para la tasa metabólica basal antes y después de la tiroidectomía, que están de acuerdo con los reportados por D'Amour y Blood (44): para ratas normales los valores deben fluctuar entre 38 y 42 cal/m<sup>2</sup>/hora; para ratas hipotiroideas deben ser menores de 32 cal/m<sup>2</sup>/hora.

## DISCUSION

Los resultados obtenidos en las pruebas efectuadas a ratas normales y luego hechas hipotiroideas, parecen tener un valor significativo en lo que se refiere al efecto de la actividad de la glándula tiroides sobre los mecanismos renales de eliminación de sodio y potasio.

Los valores obtenidos antes de la tiroidectomía dan idea de la retención normal de los iones por el riñón solamente, ya que no se tienen

en cuenta otras vías de eliminación que podrían modificar un poco las cantidades. Si analizamos las cifras correspondientes a la retención promedio de sodio, encontramos que durante todo el período preoperatorio, la diferencia entre un balance y otro no fue mayor de 0.84% (22.78% menos 21.94%). Se pueden considerar estos valores como estables, ya que las variaciones observadas son poco significativas pues se deben a factores completamente normales, porque aunque los períodos entre uno y otro balance fueron muy cortos, los animales estaban en pleno desarrollo, pudiendo variar el requerimiento diario de cualquier ión a medida que aumentaban en edad. Para eliminar este problema se tomó el dato promedio de todos los animales, reducido a porcentaje de excreción, que permite una mejor visualización de los valores representados en los cuadros.

#### CUADRO N° 4

##### TASA METABOLICA BASAL

	EUTIROIDEAS		HIPOTIROIDEAS	
	Peso (Gr.)	Cal/m <sup>2</sup> /hora	Peso (Gr.)	Cal/m <sup>2</sup> /hora
Rata N° 1	163	37.8	232	30.1
2	192	39.2	256	29.5
3	158	38.3	215	31.7
4	167	38.8	227	28.3
5	171	40.6	241	29.4
6	186	39.3	273	29.9
7	159	38.5	225	28.1
8	174	40.8	257	29.1
9	152	39.0	—	—
10	198	41.3	306	31.9
11	185	39.7	267	30.6
12	179	40.2	268	30.9

Las variaciones para el porcentaje promedio de retención de potasio son un poco más amplias; la diferencia mayor entre los balances fue de 3.19% (21.95%, menos 18.76%), pero también deben ser considerados como controles si se tiene en cuenta las cifras que se esperan obtener después de la ablación total de la glándula tiroides.

Los hallazgos de mayor interés, empiezan a notarse en el segundo período post-operatorio, cuando la retención de los iones empieza a

umentar notoriamente, como consecuencia posiblemente del hipotiroidismo ya establecido. Los resultados allí observados, demuestran claramente que la ausencia de la glándula tiroides produce cambios marcados a nivel renal, que se traducen en una alteración en el manejo de los iones sodio y potasio.

La ausencia de la hormona para afectar primero y más directamente los mecanismos renales para la eliminación del sodio, pues en el primer balance post-operatorio la retención de sodio ya había subido a 35.61%, mientras que los valores para el potasio acusaban un aumento más lento, con cantidades retenidas de 29.54%.

Algunos conceptos sobre la concentración renal sugieren la existencia de variables que pueden afectar la concentración urinaria, entre los que se menciona la cantidad de sodio que se intercambia en el asa de Henle. La disminución en la concentración de solutos urinarios en la tirotoxicosis no parece ser debida a un cambio en la permeabilidad del nefrón para el agua. Si no hay defecto de permeabilidad, se sugiere entonces una disminución en la hipertonicidad normal medular intersticial, y el principal mecanismo para producirla, es la reabsorción activa de sodio en el asa ascendente y el túbulo proximal (46). Si se asume que en la tirotoxicosis hay disminución en la concentración medular de sodio que podría resultar de una disminución en el transporte de sodio en el asa ascendente (47), esto podría ser descartado fácilmente, aunque la reabsorción activa del sodio puede ser interferida con el metabolismo celular. La explicación más aceptada podría ser que el defecto en la concentración, se debe a un incremento en el flujo sanguíneo medular, como consecuencia de la tirotoxicosis.

De acuerdo a los resultados de las investigaciones reportadas por muchos autores con respecto a la actividad de la glándula tiroides sobre el riñón, se sabe que la hormona actúa aumentando la natriuresis y la potasuria, pero los mecanismos internos que intervienen en esto, son hasta ahora desconocidos. Si se aplican las últimas teorías lanzadas para explicar los cambios en la tirotoxicosis, pero en sentido opuesto, es decir para el hipotiroidismo, se observa que puede haber una correspondencia entre los mecanismos postulados y los cambios ocurridos. Wijdeveld y Jansen, atribuyen el daño en la capacidad de concentración renal en la tirotoxicosis como consecuencia del aumento del débito cardíaco, incrementando el flujo de sangre en los vasos rectos, disminuyendo la eficiencia del mecanismo de contracorriente. En el hipotiroidismo, hay que suponer que ocurre una disminución

del débito cardíaco, descendiendo de esta manera el flujo sanguíneo en los vasos rectos, lo que podría influir directamente en los mecanismos de concentración y difusión por contracorriente. También al faltar la tiroxina, hay cambio en la utilización tisular de oxígeno, lo que puede interferir en los mecanismos de transporte de los iones, en especial del sodio, que es responsable de la función de contracorriente en el asa de Henle. (43)

De acuerdo a los hallazgos de Steunmtz y Smith (47), en los cuales se encuentra que la concentración de solutos distintos a la úrea de la orina son un reflejo de la concentración medular de sodio, y la hipótesis de Cutler, Glatte y Dowling (46), de que el aumento de la osmolaridad urinaria que se observa en la tirotoxicosis es ocasionada por el efecto de esta enfermedad sobre la concentración del sodio en la médula del riñón, por el descenso en el transporte de sodio en el segmento ascendente del asa de Henle, se puede suponer que en nuestros animales hipotiroideos el transporte de sodio se aumenta, por consiguiente la osmolaridad medular y contribuyendo en esta forma a la retención de sodio observado.

El comportamiento renal del potasio es aún más difícil de explicar; poco se ha investigado la relación de la hormona tiroidea y los mecanismos de eliminación de este ión por el riñón. Sin embargo, se puede aceptar que las modificaciones observadas podrían atribuirse a un cambio de la circulación renal debido a la disminución del débito cardíaco observado en el hipotiroidismo.

## R E S U M E N

Se estudiaron 12 ratas, las cuales fueron sometidas a extirpación total de la glándula tiroidea, con el objeto de observar las alteraciones ocurridas en el riñón, especialmente en lo referente al manejo de los iones sodio y potasio.

Antes de la intervención se efectuaron balances de sodio y potasio durante dos períodos, para utilizarlos como controles de los resultados obtenidos después de la tiroidectomía. Para el sodio, los balances muestran porcentajes promedios de retención de 22.78% y 21.94%; para el potasio fueron de 18.76% y 21.95%. También se hizo medición de la tasa basal para comprobar posteriormente el hipotiroidismo.

Treinta días después de la tiroidectomía se inició el primer balance post-operatorio, para dar tiempo a que se estableciera el hipoti-

roidismo y poder observar las modificaciones esperadas. El valor de retención promedio para el sodio fue de 35.61% aumentando la retención en 13.25%; para el potasio el valor de retención promedio fue de 29.54% elevando la retención en 9.19%.

Cuarenta días después de la operación, se inició el último período de prueba que dio un valor de retención promedio para el sodio de 35.52% aumentando la retención en 13.16%; para el potasio el valor ascendió a 35.46% elevando la retención en 15.11%.

Durante este último período se comprobó el hipotiroidismo cuando se determinó de nuevo la tasa metabólica basal y los valores descendieron notablemente, indicando una disminución en el consumo de oxígeno debido a la ausencia de la glándula tiroides.

Después de haber analizado los resultados obtenidos en el presente trabajo experimental y teniendo en cuenta lo expuesto anteriormente, se puede concluir que las variaciones ocurridas en el metabolismo de los electrolitos después de la tiroidectomía, se deben a la ausencia de la hormona de la glándula tiroides, ya que ésta puede afectar de muy diversas maneras los mecanismos renales; la falta de esta glándula determina una disminución del consumo de oxígeno con la correspondiente caída del metabolismo tisular y posiblemente con la disminución del débito cardíaco, lo que afectaría directamente el flujo sanguíneo de los vasos rectos y por consiguiente los mecanismos de concentración renal.

El aumento tan marcado de la retención de los iones por el riñón, demuestra la necesidad de la glándula tiroides para que los fenómenos que determinan la normalidad en el metabolismo de los electrolitos continúen obrando. Los mecanismos que producen las variaciones, no han sido analizados de manera más profunda, de manera que lo dicho hasta ahora, se reduce sólo a hipótesis que presentan las teorías más aceptadas.

## SYNOPSIS

In this work renal function was studied in rats with total extirpation of the thyroide gland. Special attention was paid to the handling of the Na an K ion by the kidney.

Before the thyroidectomy, balances of Na and K were made, in two periods. The basal metabolic rate was also determined.

Thirty days after the operation Na and K balances were repeated. The retention for Na was 35.61%, which is 13.25% over the preoperative values. The retention for K was 29.54% that is 9.19% over the preoperative values.

In the last balance, forty day after the thyroidectomy the increase in sodium retention was 13.16% and the increase for was 15.11%. During the period of the last balance a new determination of the basal metabolic rate was made and the hypothyroidism was proved.

It is concluded that the lack of the thyroid hormone will affect in several ways the renal mechanisms: the blood flow of the kidney could be decreased due to the decrease of the metabolic rate and cardiac output; the large increase in the retention of the ions suggest that the thyroid hormone is necessary for the normality of the renal mechanisms responsible for the handling of the sodium and potassium ions.

#### AGRADECIMIENTOS:

*Sinceramente agradezco la colaboración del doctor Guillermo Latorre, de la señorita Lillyam Ortiz y de todo el personal del Departamento de Fisiología que hicieron posible la realización de este trabajo.*

#### REFERENCIAS:

- 1 Kocker, T.: Ueber Kropfexstirpation und ihre Folgen. Arch. F. Klin. Chir. 29: 24, 1883.
- 2 Means, J. H.: La tiroides y sus enfermedades, 2 ed. Buenos Aires, p. 31, 1951.
- 3 Reverdin, J. L.: In discusión: Sociéte médicale de Geneve. Rev. Med. de la Suisse. Rom., 2: 539, 1882.
- 4 Murray, G. R.: Note on the treatment of myxoedema by hipodermic injections of an extract of the thyroid gland of a sheep. Brit. M. J., 2: 796, 1891.
- 5 Fenwick, E. H.: The diurectic action of fresh thyroid juice. Brit. M. J., 2: 796, 1891.
- 6 Eppinger, H.: Zur pathologie und menschlichen odems zugleich ein beitrag zur lehre von der schildrusenfunktion. Eine klineschexperimentelle studie. Berlin, Julius Springer, 1917.
- 7 Radcliffe, C. E.: Observations on relationship of thyroid to poliuria of experimental diabetes insipidus. Endocrinology, 32: 415, 1943.
- 8 Dix, a. S., Rogoff, J. M., and Barnes, B. O.: Diuresis Hiperthyroidism. Proc. Soc. Exper. Biol. Med., 32: 616, 1935.
- 9 Gaunt, R.: The effect of thyroxin on water diuresis and water intoxication in the rat. Federation Proc., 3: 12, 1944.
- 10 Fijimaki, Y., and Hildebrandt, F.: Uber den einfluss von thyroxin auf die diurese. Arch. Exp. Path. Pharmacol., 102: 226, 1924.
- 11 Brull, L.: Site of action of water thyroxin on water metabolism. Quart. J. Exptl. Physiol., 30: 195, 1940.
- 12 Brull, L.: L'action diuretique rénale de la thyroxine. Comp. Rend. Soc. Biol., 133: 83, 1940.
- 13 Byrom, F. B.: The nature of myxoedema. Clin. Sc., 1: 273, 1934.

- 14 Fisher, C., and Ingram, W. R.: Effect of feeding of thyroid or salt and of thyroidectomy on fluid exchange of cats with diabetes insipidus. *Arch. Internal Med.*, 58: 117, 1936.
- 15 White, H. L., Heinbecker, P., and Robinson, E. C.: Effects of thyroid dinitro orthoresol on output of thyroidectomized dogs with moderate diabetes insipidus. *Proc. Soc. Exptl. Biol. Med.*, 38: 439, 1938.
- 16 Bruhn, J. M.: The relation of heat production to water metabolism during the administration of metabolic stimulating substances. *Am. J. Physiol.*, 126: 448, 1939.
- 17 Swann, H. G., and Johnson, P. E.: Thyroid function in diabetes insipidus in the rat. *Endocrinology*, 24: 397, 1939.
- 18 Rieber, C. W., and Silver, S.: Hyperthyroidism associated with diabetes insipidus: relief of both diseases after treatment with radioactive iodine. *Ann. Int. Med.*, 37: 397, 1952.
- 19 Mahoney, W., and Sheehan, D.: Effect of total thyroidectomy upon experimental diabetes insipidus in dogs. *Am. J. Physiol.*, 112: 250, 1935.
- 20 Hare, K.: Water metabolism: neurogenic factors. *Proc. Assoc. Research Nervous Mental Disease*, 20: 416, 1940.
- 21 Clarck, G.: Effect of metabolic stimulant on diabetes insipidus in rat. *Quart. Bull. Northwestern Univ. Med. Scholl*, 14: 96, 1940.
- 22 Blotner, H., and Cutler, E. C.: Total thyroidectomy in the treatment of diabetes insipidus. *Am. Med. Assoc.*, 116: 2793, 1941.
- 23 Hlad, C. J., and Bricker, N. S.: Renal function and  $I^{131}$  clearance in hyperthyroidism and myxoedema. *J. Clin. Endocrinol.*, 14: 1539, 1954.
- 24 Ford, R. V., Owens, J. C., Curd, G. W., Jr., Moyer, S. H., and Spurr, C. L.: Kidney function in various thyroid states. *J. Clin. Endocrinol.*, 21: 548, 1961.
- 25 Mackay, E. M., and Sherrill, J. W.: Influence of thyroid activity upon renal function. *J. Clin. Endocrinol.*, 3: 462, 1943.
- 26 Heinbecker, P., Rolf, D., and White, H. L.: Effects of extracts of hypophysis, thyroid and adrenal cortex on some renal functions. *Am. J. Physiol.*, 139, 543, 1943.
- 27 Eiler, J. J., Althausen, T. L., and Stockholm, M.: Effect of thyroxin on maximum rate of transfer of glucose and diodrast by renal tubules. *Am. J. Physiol.*, 140: 699, 1944.
- 28 Bradley, S. E.: Renal function in hyperthyroidism in the thyroid. Harper and Row, New York, 1962
- 29 Bricker, N. S., and Hlad, C. J., Jr.: The renal excretion of  $I^{131}$  simultaneous determinations of  $I^{131}$  and inulin clearance in varying states of thyroid and function (abstract). *J. Lab. Clin. Med.*, 42: 788, 1953.
- 30 Handley, A. C., Moyer, J. H., Kennedy, O., and Costa, P.: The renal responses to thyroxin administration. *J. Pharmacol. Exper. Therap.*, 101: 283, 1951.
- 31 Gaunt, R.: The effect of thyroxin on water diuresis and water intoxication in the rat. *Federation Proc.*, 3: 12, 1944.
- 32 Hare, K., Phillips, D. M., Bradshaw, J., Chambers, G., and Hare, R. S.: Diuretic action of thyroid in diabetes insipidus. *Am. J. Physiol.*, 141: 187, 1944.
- 33 Aas, K., and Blegen, E.: The renal blood flow and the glomerular filtration rate and some others clinical disorders. *Scandinav. J. Clin. Lab. Invest.* 1: 22, 1949.
- 34 Corcoran, A. C., and Page, I. H.: Specific renal function in hyperthyroidism and myxoedema. *J. Clin. Endocrinol.*, 7: 801, 1947.
- 35 Selkurt, E. E., Hall, P. W., and Spencer, M. P.: Influence of graded arterial pressure decrement on renal clearance of creatinine, p-aminohippurate and sodium. *Am. J. Physiol.*, 159: 369, 1949.
- 36 Pitts, R. F., and Duggan, J. J.: Studies in diuretics; relationship between glomerular filtration rate, proximal tubular absorption of sodium and diuretic efficacy of mercurials. *J. Clin. Invest.*, 29: 372, 1950.
- 37 Bradley, S. E., Mudge, G. H., and Blake, W. D.: Water and electrolyte excretion by the harbor seal. *Federation Proc.*, 9: 16, 1950.
- 38 Mudge, G. H., Foulks, J., and Gilman, A.: Effect of urea diuresis on renal excretion of electrolytes. *Am. J. Physiol.*, 158: 218, 1949.
- 39 Leaf, A., Mamby, A. R., Rasmussen, H., and Marasco, J. P.: Some hormonal aspects of water excretion in man. *J. Clin. Invest.*, 31: 914, 1952.

- 40 Handley, C. A.: Effect of thyroxine and dinitrophenol on renal functions. *Federation Proc.*, 9: 281, 1950.
- 41 Epstein, F. H., and Rivera, J. J.: Renal concentrating ability in thyrotoxicosis. *J. Endocrinol. Metab.*, 18: 1135, 1958.
- 42 Wijdeveld, P. G., and Jansen, A. P.: Renal concentrating and water excretion capacity in hiperthyroidism. *Clin. Chim. Acta*, 5: 618, 1960.
- 43 Weston, R. E., Horowitz, H. B., Grossman, J., Hanenson, J. B., and Leiter, L.: Decreased antidiuretic response to beta-hipophamine in hiperthyroidism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 16: 322, 1956.
- 44 D'Amour, F. E., and Blood, F. R.: *Manual for Laboratory work in Mammalian Physiology*. The University of Chicago Committee and Publications in Biology and Medicine. Chicago, Illinois, 1953.
- 45 Operating directions for model 21 Coleman flame Photometer. Coleman Instruments, Inc. 3 Maywood, Illinois, D-248A, p. 628, 1957.
- 46 Cutler, R. E., Glatte, H., and Dowling, J. T.: Effect of hyperthyroidism on the renal concentrating mechanism in humans. *J. Clin. Endocrinol.*, 27: 456, 1967.
- 47 Steunmetz, P. R., and H. W., Smith: Urea and renal concentrating operation in man. *Amer. J. Med.*, 35: 727, 1963.

## INTRODUCCIÓN

En esta investigación se estudió el efecto de la tiroxina y del dinitrofenol sobre las funciones renales en el hiperthyroidismo. Se demostró que la capacidad de concentración renal disminuye en el hiperthyroidismo, y que esta disminución es reversible al administrar dinitrofenol. Los resultados obtenidos sugieren que el mecanismo de concentración renal en el hiperthyroidismo puede estar relacionado con el sistema de transporte de agua y electrolitos a través de la membrana celular.

Desde hace algunos años se ha observado que el hiperthyroidismo produce una disminución de la capacidad de concentración renal. Esta disminución puede ser reversible al administrar dinitrofenol, un agente que actúa como inhibidor de la actividad de la tiroxina. Los resultados obtenidos sugieren que el mecanismo de concentración renal en el hiperthyroidismo puede estar relacionado con el sistema de transporte de agua y electrolitos a través de la membrana celular.

\* Profesor de Fisiología, Facultad de Medicina, Universidad de Chile, Santiago, Chile.

## HERENCIA DE LA CAPACIDAD DE APRENDIZAJE

### Estudio Experimental en Ratas

M. F. MARTHA CECILIA LOPERA CH. \*

#### INTRODUCCION

Es bien conocida la dificultad que tiene el estudio de las funciones superiores o funciones mentales, dadas las consideraciones legales y morales que encierra su estudio experimental en el hombre y la dificultad que trae la comunicación con los animales. En este trabajo estudiaremos dos de estas funciones: el aprendizaje y la memoria, y por tanto presentaremos un breve recuento histórico sobre los trabajos en este campo.

Desde hace años se pensó en estos fenómenos como funciones fisiológicas. Susruta (1), en la India, habló de alteraciones de la memoria debidas a malos hábitos en los padres; años después en la misma India, se establece el sistema Yoga basado en las teorías del Lamanismo, donde a base de concentración, se podía alterar el estado físico del individuo, dándole el dominio de las funciones superiores un papel terapéutico y una gran importancia (2). Estos conocimientos progresan lentamente, y así se lee en el Código Laurenciano (3): "Se harán fumigaciones del cerebro con clavo, óleo, mirra y otras sustancias, para abrir la inteligencia; es conveniente asear la cabeza para

\* Profesora Auxiliar del Departamento de Fisiología, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

mantener en buen estado la memoria y evitar dolencias". En el siglo XVIII, aparecen teorías como las del magnetismo animal, donde los astros marcaban el estado de salud del individuo y los médicos "curaban" por imposición de las manos. Esto conduce a la terapia mágica apoyada en "trofismo animal" o presencia de campos magnéticos entre las mentes de los individuos. (4)

Ebbingause, a principios del siglo XIX, sugiere que dichas funciones deberían tener asiento en zonas específicas del cerebro (5). Empieza a desarrollarse la neuroanatomía y fisiología; las funciones mentales alcanzan gran popularidad y es así como surgen cantidad de doctrinas, ideologías y tendencias, originadas en su incompreensión. A mediados de este siglo, aparece Séchénev, científico y filósofo ruso, predicador de las doctrinas del materialismo, quien desencadena violenta lucha contra el idealismo, doctrina que sostiene la dualidad entre espíritu y cuerpo; la lucha se traduce en esfuerzos para destruir dicha dualidad, dando como resultado la iniciación de la fisiología experimental del sistema nervioso (6). Entre sus discípulos se destacan Iván Pavlov y su escuela, quienes tratan de localizar el alma en el sistema nervioso; sus estudios los llevan al descubrimiento de los reflejos condicionados, empezando así el estudio científico de las funciones superiores. (7)

Entre los investigadores posteriores de las funciones mentales han surgido dos grandes grupos: *La Escuela Asociacionista*, apoyada en la teoría que cada memorización tendría un soporte anatómo-fisiológico en una neurona concreta del sistema nervioso.

La distribución de la corteza cerebral en zonas apoyaría esta teoría (8). Muchos investigadores han seguido esta escuela y han tratado de demostrar sus hipótesis. Entre ellos sobresalen Miller y Penfiel (9), con sus estudios sobre alteraciones de la memoria y ablación del lóbulo temporal; otros investigadores estudiaron la relación entre la memoria visual y el área temporal (10, 11, 12). Ellos consideran que en la región temporal estaría el asiento de la memoria y que cada neurona en sí, sería el asiento de un aprendizaje determinado (13). Para los investigadores actuales, esta zona se ha denominado área interpretativa (14). Se han hechos experimentos lesionando el área septal, cápsula interna, áreas medias hipotalámicas, etc., con el fin de determinar la localización de aprendizajes específicos, como por ejemplo el evadir obstáculos. (15)

Sin embargo, otros trabajos ponen en duda lo establecido por estos autores. Morrell, ha demostrado experimentalmente la forma-

ción de focos epileptogénicos de espejo (16), encontrando que el hemisferio cerebral, no involucrado en un aprendizaje, fija las conductas en un lapso de 24 horas (17, 18). Este fenómeno fue estudiado por Downer, quien lo llamó "la transferencia del adiestramiento" (19). Deutsch (20), considera que hay una relación entre la corteza cerebral y las representaciones auditivas visuales y motoras y que la reproducción de un aprendizaje después de su fijación, depende de la correlación fisiológica de los elementos nerviosos de una determinada zona cortical, a la que se agrega la reproducción sensorial correspondiente. También considera que la excitación sensorial deja una huella genética específica en la corteza que se reproduce en las células como una variación respecto a la situación precedente a la excitación. Presupone entonces una comunicación entre las células, que puede ser de carácter químico. Teniendo en cuenta las consideraciones anteriores, se ha postulado una teoría más aceptada reunida en la *escuela de la Consolidación*. Esta escuela se apoya en la teoría de que el cambio fisiológico que ocurre en el sistema nervioso durante el aprendizaje, se torna permanente mediante una consolidación gradual, como resultado de la perseverancia de una actividad neuronal después del aprendizaje (21). Hebb, supone que la perseverancia de esta actividad neuronal, modifica la excitabilidad de las cadenas neuronales (22), y si dicho proceso de reverberación se altera, la fijación de una determinada conducta se modifica; todos estos mecanismos están bien estudiados; por ejemplo, la administración de electro-shocks, dentro de los 15 minutos siguientes al aprendizaje, impide su fijación. Este tiempo se llama período lábil del aprendizaje (23, 24, 25, 26). Similares son los efectos de la hipotermia (27) y la anoxia (28, 29). La narcosis a varios intervalos fue estudiada por Pearmenn (30), quien demostró que ese período lábil dura de 1 a 20 minutos; pasado este tiempo, la memoria se ha fijado a nivel celular y no se bloquea por los métodos anteriores, pero sí por la administración de Metrazol (31). También se estudió ampliamente el efecto de las drogas depresoras (32).

El efecto contrario lo estudiaron McGaught y col. (33) con el uso de drogas estimulantes del tipo de la picrotoxina y la estriknina, administradas antes y después del aprendizaje. El uso de las catecolaminas fue ampliamente analizado. (34)

Actualmente se considera que la memoria tiene dos etapas: una sináptica en la cual los conceptos aprendidos se mantienen durante un corto período de tiempo en circuitos sinápticos reverberantes cuya

duración es de uno a 20 minutos y corresponde al período lábil de la memoria. En la segunda etapa, la actividad sináptica descrita provoca cambios bioquímicos permanentes en la célula.

Se ha demostrado que la actividad cortical es paralela a la actividad de síntesis proteica de sus células (35) y que cualquier mecanismo que altere la síntesis, como por ejemplo: la puromicina (36, 37, 38, 39) o las ribonucleasas (40), bloqueará el aprendizaje. La administración de elementos que la incrementan como la pemolina de magnesio (41), o el ácido ribonucleico (42), favorecerá dicho aprendizaje; se deduce que la fijación es función de la síntesis proteica.

Son notables los experimentos hechos en Planarias (43, 44, 45), tratando de reproducir el aprendizaje en un animal sin previo adiestramiento, por la administración del ARN de otro animal ya adiestrado. Estos experimentos han dado resultados similares en ratas (46), pero no así en monos. (47)

Sobre la bioquímica celular diferente a estos experimentos, haremos breves consideraciones para entender cómo opera la memorización a nivel celular. Los dos elementos principales en la síntesis proteica son el ADN y el ARN; el ADN es una cadena de nucleótidos (ribosa, ácido fosfórico y bases púricas y pirimídica) (48). La cantidad del ADN es constante en las células del individuo, excepto en las germinales que contienen la mitad, e igual en todas las células a pesar de que sus proteínas sean diferentes (49). Hay varias clases de ARN: el ARN mensajero, que se origina de una cadena del ADN y puede salir del núcleo hacia el retículo endoplásmico en donde asociado con el ARN ribosomal, es la base para la ordenación de los aminoácidos captados por el ARN soluble; esta síntesis proteica está dirigida por un sistema de tripletas que opera en la matriz ribosómica de ARN. Las drogas que alteran la memoria, como la actinomicina-d (50) o la puromicina (51), obran alterando alguna de estas etapas. La cantidad de ARN no es constante para todas las células siendo mayor en las que sintetizan proteínas activamente.

El ADN es parte integral de los cromosomas y no podemos desligarlo de la función reproductora y hereditaria; el ADN de las células hijas, es copia del que las originó y el ordenamiento de sus bases sería la clave de las diferenciaciones entre individuos de una misma especie, entre tejidos de un organismo, etc. Desde 1944, Avery y col., demostraron el carácter del ADN como factor hereditario (52). Es de esperarse que la memoria, como fijación de una conducta en las células

del individuo, tenga características heredables, ya que el ADN de los hijos es mezcla del de los padres y si en ellos hay una conducta firmemente grabada, los hijos deben heredar algo; esto lo propuso inicialmente Student, en 1929 y fue ampliamente refutado por el genetista Morgan (53). El propósito de este trabajo es estudiar heredabilidad del aprendizaje en ratas, las variaciones que pueden presentarse en dos generaciones sucesivas de animales, observando además las características del comportamiento durante el adiestramiento.

## MATERIAL Y METODOS

Para el presente estudio seleccionamos el método de los reflejos condicionados, por lo cual haremos algunas consideraciones necesarias para entender nuestro trabajo.

Un reflejo condicionado es una respuesta refleja a un estímulo que previamente no la desencadena, adquirida por el apareamiento repetido del estímulo con otro que normalmente sí lo desencadena. El rasgo esencial en la formación de un reflejo condicionado, es el establecimiento de una conexión funcional nueva en el sistema nervioso; la vía para esta conexión es la siguiente: el estímulo sensitivo despolariza los receptores, provocando potenciales de acción que viajan a lo largo de los nervios aferentes hasta la formación reticular del bulbo, donde hacen una serie de sinapsis para proyectarse después de la corteza por dos vías: una que va a los núcleos específicos del tálamo y de allí a las capas 4, 5 y 6 de las áreas sensitivas; la otra vía es inespecífica y va a las capas superficiales 1, 2 y 3 de las mismas áreas sensitivas (figura N° 1).

A nivel cortical se establecen circuitos sinápticos reverberantes que desencadenarán una variación en la composición química de estas neuronas, asegurando así la fijación de la nueva respuesta.

Se acepta actualmente que existen dos tipos esenciales de aprendizajes: uno identificado como aprendizaje negativo, también llamado habituación. El otro de carácter positivo, llamado respuesta pavloviana o condicionamiento. Dentro de este aprendizaje se consideran varios tipos; entre ellos el llamado tipo II pavloviano, en el cual se logra una respuesta condicionada asociando dos estímulos: uno llamado no condicionado que puede ser un estímulo nocivo o una gratificación y otro llamado condicionante. También el llamado aprendizaje instrumental u operante, que exige que el sujeto ejecute una tarea

definida para obtener una recompensa o evitar un castigo. En este grupo de aprendizajes se incluyen los llamados discriminativos. Este grupo también se ha denominado tipo skinner.

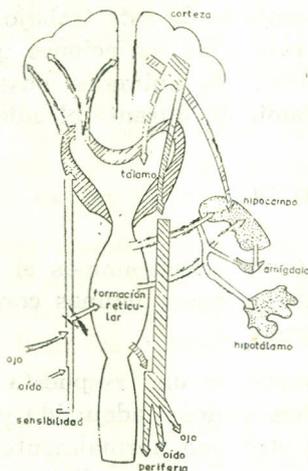


Fig. N° 1: Esquema pavloviano de los centros nerviosos implicados en la formación de un reflejo condicionado.

En este trabajo se ha utilizado el método clásico de condicionamiento por evitación.

Para adiestrar los animales se utilizó como estímulo no condicionado una corriente eléctrica que hace pasar a una rata de un lugar a otro de la jaula, el estímulo condicionado fue un sonido; la repetición del sonido con la descarga eléctrica, hará que el animal salte con solo escuchar el sonido, sin necesidad de recibir la descarga eléctrica, lo cual determina su aprendizaje. Los animales se adiestran por varias semanas, se aparean sin dejar de entrenarse, esto con el fin de fijar la conducta exigida, según las teorías ya descritas; los hijos se adiestran en condiciones iguales a las de los padres, para comparar su aprendizaje.

El condicionador está compuesto de cuatro partes esenciales: una jaula un estimulador electrónico, un generador de sonido y un mecanismo temporizador. La jaula es una adaptación de la caja de Sneller (54), hecha de madera con puerta de vidrio corrediza; tiene 50 cm. de altura, 62 cm. de ancho y 15 cm. de fondo; está dividida en dos compartimientos iguales de 30 cm. de ancho. El piso lo forman 58 barras de alambre galvanizado, dispuestas paralelamente. El mecanis-

mo temporizador está formado por un motor de velocidad constante que gira a 1 RMP acoplado a un tambor donde hay tres filas de contactos que activan tres microinterruptores. La primera fila consta de dos contactos colocados diametralmente sobre el tambor, la segunda fila, también de dos contactos colocados diametralmente y que forman un ángulo de  $90^\circ$  con los anteriores (figura N° 2); la tercera fila consta de cuatro contactos colocados cada  $90^\circ$  sobre el tambor y formando un ángulo de  $18^\circ$  con los anteriores. Al pasar los contactos por un determinado punto, activan el interruptor por 3 segundos; como se ve claramente, el interruptor uno trabaja cada 30 segundos; el interruptor dos, cada 30 segundos, pero 15 segundos más tarde que el anterior; el interruptor 3, cada 15 segundos, pero tres segundos antes de los anteriores. El generador de sonido era un audio-generador Heathkit que produce una señal de 4.000 CPS., la cual es llevada a un amplificador, la salida del amplificador está conectada a un parlante de 4 ohmios de impedancias en serie con el microinterruptor número tres y en serie con una resistencia de 4 ohmios que protege el amplificador mientras está abierto el interruptor del parlante. Se utilizó un estimulador electrónico modelo 7S American electronics graduado para dar pulsos de 120 voltios con una frecuencia de 20 segundos y una duración de 1 milisegundo. Está conectado por los interruptores 1 y 2 al piso de la jaula. (Fig. N° 2).

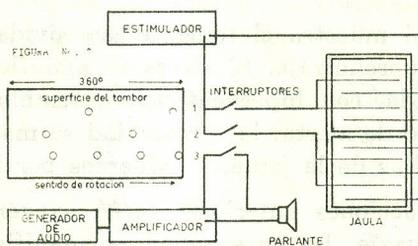


Fig. N° 2: Diagrama del aparato condicionador

*Funcionamiento.* Cuando el motor empieza su marcha, el contacto de la fila 3 cierra el circuito y el parlante emite un tono amplificado con las características ya descritas, 3 segundos más tarde, se cierra el interruptor de la fila 2, electrizando la mitad derecha del piso de la jaula por 3 segundos; 12 segundos más tarde se activará el circuito del generador de audio y sonará el parlante por 3 segundos; luego se cierra el interruptor 1 y se electrizará la mitad izquierda del

piso de la jaula. Este ciclo se repite 2 veces por minuto durante el adiestramiento del animal.

El trabajo experimental se dividió en dos partes, así:

Parte 1. *Entrenamiento de los padres.* Se seleccionó una población de 8 ratas Wistar de 4 meses de edad; los machos tenían un peso promedio de 271 gramos y las hembras de 173 gramos. Se les sometió al siguiente entrenamiento:

*Aprendizaje inicial.* Se introducen en la caja condicionadora por 10 minutos para que se familiaricen con el medio ambiente de la jaula. Pasado este tiempo se empieza a entrenar, escogiendo como criterio de condicionamiento el hecho de que la rata salte 5 veces seguidas, como mínimo, al escuchar el timbre solamente (estímulo condicionados), sin necesidad de recibir la descarga eléctrica (estímulo no condicionado).

Como el aprendizaje puede ser perjudicado notoriamente por las reacciones emocionales del animal ante el fuerte stress producido por las condiciones experimentales, juzgamos conveniente observar la conducta del animal, anotando sus reacciones de stress y agresividad durante la prueba en la siguiente forma:

+ El animal que muestra leves signos de agresividad o stress, sin que esto le perturbe su aprendizaje. Estos signos consisten en agitación, estado de alerta y ligera hostilidad.

++ El animal muestra claramente agresividad y stress, y esto puede alterarle el aprendizaje. El stress se manifiesta porque la rata parece muy asustada, con hiperventilación, temblor y chillidos fuertes y además estado de alerta; la agresividad se manifiesta sobre todo, en morder las varillas de la jaula, y esfuerzos por huir.

+++ Las reacciones anteriores serán exageradas y perjudiciales para el aprendizaje. La agresividad se manifiesta mordiendo los barrotes del piso, aún sintiendo la descarga eléctrica, ésto es una abolición de la respuesta normal de huida, reemplazada por furia; se observan también saltos incontrolados para todos los lados, gruñidos y una exagerada hostilidad ante el experimentador. El stress se manifiesta por pupilas dilatadas, horripilación, agitación, poca concentración, mirada perdida, chillidos fuertes, aún sin aplicarle estímulo y también por saltos incontrolados sin entender la conducta exigida.

++++ Se califica así a los animales que muestran las anteriores características, de manera continuada, después de la prueba. Estos

animales se observaron por 2 o 3 semanas y no mostraron señal de recuperación.

*Fijación del aprendizaje.* Los animales se siguen entrenando en las mismas condiciones experimentales; se anotan los errores cometidos, ésto es las veces que el animal no salta con solo escuchar el timbre, y necesita la descarga eléctrica para hacerlo. Pasadas tres semanas se aparean, teniendo cuidado de unir los animales que muestran igual capacidad para adquirir al condicionamiento o sea las parejas que aprendieron más difícilmente y las parejas que aprendieron más fácilmente; esto se hace con el fin de determinar si las generaciones posteriores muestran patrones de aprendizaje similares. Después de 3 semanas de apareamiento, para asegurar la fecundación, se separan las ratas, pasado el parto sus crías se marcan para condicionarlas posteriormente.

Parte 2. *Entrenamiento de los hijos.* Los hijos, al tener 4 meses de edad y un peso similar al de los padres, se adiestran en las condiciones experimentales descritas; se anotan las reacciones de agresividad y stress según las convenciones ya establecidas, así como también los errores cometidos.

## RESULTADOS

*Condicionamiento de los padres.* El condicionamiento inicial de los machos dio los siguientes resultados:

Rata N°	N° de estímulos para condicionarse	Errores	Stress	Agresividad
1	80	42	+	+
2	136	51	+	+++
3	80	42		+
4	128	49		++
5	103	47		
6	118	51	+	++
7	123	80	+	+
8	103	49		++
Promedio	113	52.7		

Durante las etapas iniciales del condicionamiento (20 primeros estímulos). Las ratas machos, posiblemente debido a su agresividad, tardaron más que las hembras para entender la conducta exigida por la prueba. A partir del estímulo 20, los animales en general, muestra-

ron una respuesta satisfactoria y alcanzaron el criterio de condicionamiento en un promedio menor que las hembras. En los entrenamientos posteriores para fijar el aprendizaje, cometieron un promedio de 22.1 errores.

El condicionamiento inicial de las hembras dio los siguientes resultados:

Rata N°	N° de estímulos para condicionarse	Errores	Stress	Agresividad
1	96	51	++	
2	128	70	++++	+
3	114	59	+	+
4	126	57	++	
5	117	56	++	
6	124	62	+	
7	109	55		+
8	146	72	+++	+
Promedio	120	60.2		

Como puede observarse en el cuadro, las hembras mostraron un grado de stress mayor que el de los machos, poca agresividad y un promedio más alto en el número de estímulos necesarios para condicionarse a pasar de comprender fácilmente la conducta exigida por la prueba. Durante los entrenamientos sucesivos mostraron una conducta satisfactoria, con un promedio de 23.5 errores. Es interesante anotar que la mitad de las hembras sufrieron alteraciones en su comportamiento materno, consistente en abandono de las crías, quizás motivadas por la situación de stress a que estaban sometidas.

Del apareamiento de las ratas se obtuvieron únicamente 19 hijos, lo cual consideramos una cifra muy baja, pues cabría esperar por lo menos, un promedio de 48 hijos de las 8 parejas. Esta baja fertilidad puede deberse al stress crónico sufrido por las ratas durante el condicionamiento. El sexo de las crías mostró una distribución francamente anormal porque sólo se obtuvieron 3 machos y 16 hembras. No sabemos a que atribuir esta anormalidad y creemos conveniente que se someta a posteriores estudios.

*Condicionamiento de los hijos.* El condicionamiento inicial de los machos dio los siguientes resultados:

Rata N°	N° de estímulos para condicionarse	Errores	Stress	Agresividad
1	104	47	+	++
2	110	63	+	++
3	130	64	+++	++++
Promedio	114.5	57.5		

Como puede observarse, la población de machos fue muy baja y no nos permite hacer comparaciones significativas. Pero se nota un incremento de los factores stress y agresividad. En los días sucesivos el entrenamiento no mostró variaciones importantes con respecto a la generación anterior. Presentaron un promedio de 27.5 errores.

El entrenamiento de las hembras no mostró diferencias notorias con el de sus progenitores. El resultado de su condicionamiento fue:

Rata N°	N° de estímulos para condicionarse	Errores	Stress	Agresividad
1	116	52	++	
2	114	60	+	
3	140	43	+++	+
4	124	58	+	
5	130	60	+	+
6	127	67	++	+
7	119	62	++	+
8	121	53	+	
9	126	61	+	
10	136	80	++	+
11	124	78	++	+
12	129	50	++	+
13	138	58	+	
14	126	56	++	
15	125	67	++	
16	140	58	++++	++
Promedio	124.2	63		

Puede observarse un aumento en el grado de stress, ya anotado para las hembras de la generación anterior. El número de estímulos necesarios para condicionarse no mostró variaciones notables con los grupos anteriores. En los días subsiguientes mostraron un comportamiento satisfactorio en la fijación del aprendizaje, con un promedio de 21.1 errores.

*Aprendizaje por familias.* En cuanto a la familia más fácilmente condicionable obtuvimos los siguientes resultados:

Familia			Número de estímulos para condicionarse	Errores
1	Padres	Macho	80	42
		Hembra	96	51
1	Hijos	Macho	104	57
		Hembra	116	52
		Hembra	114	63

Con ratas que más difícilmente se condicionaron obtuvimos los siguientes resultados:

Familia			Número de estímulos para condicionarse	Errores
2	Padres	Macho	128	59
		Hembra	126	57
2	Hijos	Hembra	119	62
		Hembra	127	53
		Hembra	121	67

La figura tres muestra las diferencias promedios entre agresividad y stress de padres e hijos, la cuatro el aprendiza comparativo entre el primero y los días sucesivos de padres e hijos.

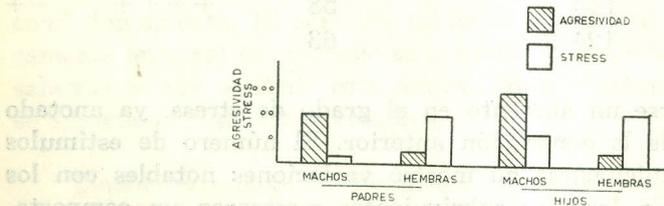


Fig. N° 3: Conducta de las ratas durante el aprendizaje.

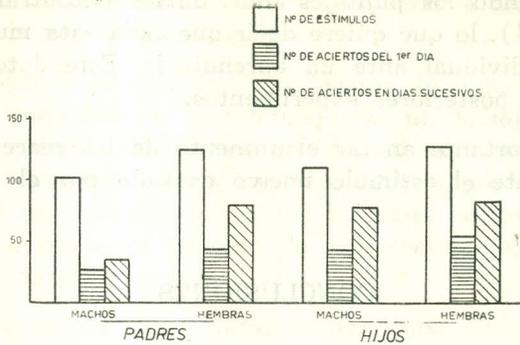


Fig. N° 4: Cuadro comparativo del aprendizaje de padres e hijos durante el primer día y días sucesivos del adiestramiento.

## DISCUSION

Para la evaluación de los datos obtenidos debemos considerar los siguientes puntos:

1.- Hay un diferencia aparente en el aprendizaje de padres e hijos, medida en este experimento por el número de estímulos necesarios para condicionar una rata. Aplicando la prueba de Student (55), que nos indica si las diferencias entre dos muestras tienen significación estadística, o son debidas al azar, encontramos un índice  $t = 1.34$  (0.1), lo cual nos indica baja significación; no pudiendo afirmar que haya verdadera diferencia en el aprendizaje de padres e hijos.

2.- Hay diferencias entre machos y hembras en la adquisición de un aprendizaje. Aplicando la prueba de Student, obtenemos un índice  $t = 1.94$  (n.s.). Lo cual indica que no hay diferencias en la capacidad de aprendizaje, aunque sí las haya en el comportamiento, siendo los machos más agresivos y las hembras más susceptibles. Consideramos este dato importante para futuras investigaciones, ya que se podrán utilizar machos y hembras indistintamente, sabiendo que su capacidad de aprendizaje es similar.

3.- En cuanto a los grupos familiares estudiados, encontramos que hay una diferencia significativa en el aprendizaje de hijos de padres fácilmente condicionables, con respecto a los hijos de padres difícilmente condicionables. Encontramos un índice  $t = 2.47$  (0.025).

4.- Analizando los puntajes individuales encontramos un índice  $t = 7.31$  (0.001), lo que quiere decir que cada rata muestra un comportamiento individual ante un aprendizaje. Este dato debe tenerse en cuenta para posteriores experimentos.

5.- Es importante anotar el aumento de las reacciones emotivas de los hijos ante el estímulo nocivo causado por el aparato condicionador.

## CONCLUSIONES

1.- Por el método aquí seguido se demostró que no hay diferencias significativas en el aprendizaje de padres e hijos sometidos a un mismo condicionamiento. No podemos afirmar que un aprendizaje firmemente memorizado, se trasmite a su descendencia como han tratado de demostrar algunos investigadores, en varias especies de animales. Lo que sí se observa es un incremento en las respuestas emotivas de los hijos ante el estímulo condicionado, que en éste experimento es nocivo.

2. No encontramos diferencias significativas entre machos y hembras, en el aprendizaje del reflejo condicionado utilizado en este experimento; se observan diferencias de comportamientos, que no afectan el aprendizaje.

3.- Encontramos diferencias en el aprendizaje de hijos de ratas más fácilmente condicionables, con respecto al de los hijos de ratas más difícilmente condicionables. Esto no indica heredabilidad, puesto que los hijos no aprenden más fácil que sus padres, sino que de padres "inteligente", podemos esperar hijos "inteligentes".

4. La fertilidad disminuye notablemente, probablemente debido al stress crónico a que se someten las ratas. Este factor queda sometido a posteriores estudios.

5.- No todas las ratas escogidas al azar de una población uniforme, son aptas para adiestrar; el 20% de ellas no resiste el condicionamiento.

## RESUMEN

En el presente experimento se estudió si la memorización de un aprendizaje, fijado a nivel celular, puede transmitirse a la descen-

dencia, dadas las relaciones del ADN y ARN con la herencia, tal como ha sido sugerida por varios autores.

Se utilizaron 8 parejas de ratas Wistar de 4 meses de edad las cuales fueron sometidas al aprendizaje de un reflejo condicionado, utilizando un sistema automático en el cual las condiciones experimentales están estandarizadas y son fácilmente reproducibles. Después de varias semanas de aprendizaje, los animales se aparean y con su descendencia se repite el proceso de adiestramiento en condiciones idénticas a las de los padres.

Los resultados obtenidos muestran que hubo diferencias poco significativas en el aprendizaje de las dos generaciones analizadas. Entre los machos y las hembras hubo diferencias de comportamiento (stress y agresividad), pero no en la facilidad de aprendizaje. Existe diferencia en el aprendizaje de los hijos de padres "más inteligentes", con respecto al de los hijos de los padres "menos inteligentes". Se observó una notoria disminución de la fertilidad y una alteración en la distribución del sexo de los hijos, y mayores reacciones emotivas en los hijos ante el mismo aprendizaje de escape.

## S Y N O P S I S

In this experiment was studied if the memorization of a learning fixed at celular level can be transmited to the descendency acording to the relationships between RNA and DNA with the inheritance, as supoused by several autors.

It was used eight couples four month old Wistar rats, wich were subjected to the learning of a conditioned reflex in standariced and reproducibile conditions. After several weeks of trying, the animal were matched and with its offsprings, the experiment of learning was repited in the same conditions as his parents were. The results show that there was a little signficitive diference between both generations; it was observed differences of behavior (stress and agresivity) between males and females, by not in the learning capacity. There was also some differences in the learning between the offsprings of the more intelligence parents and the offsprings of the less intelligen parents and it was observed increase of emotive response in offsprings too. Finally, it was noticable decay in the fertility and the alteration in sex distribution on the offsprings.

## REFERENCIAS:

- 1 Muller. On the origin of Caraka and Susruta Samhita. J. Royal asiat. soc. 1933.
- 2 Cordier. etude sur la médecine hindouse. "Annals d' hygiène", Paris, 1901.
- 3 Castiglioni, A. Historia de la medicina. Barcelona, Salvat ed., 1914, p. 318.
- 4 Dutton, G. L. Hypnotism, N. Y. Estrabooks press, 1957. p. 33.
- 5 Gennelli, A., Zunnini, G. Introduccion a la sicologia. Barcelona, Miracle ed. 1954, p. 16.
- 6 Kochtoiantz, Kh. Pavlov, Obras escogidas, Buenos Aires. ed. Quetzal, 1948, p. 235.
- 7 Pavlov, I. P. Conditioned reflexes and investigation of the physiological activity of the cerebral cortex. London, Oxford university press, 1927, p. 28.
- 8 Fulton, J. F. A note on Francesco Genari and history of cytoarchitecture of the cerebral cortex. Bull. His. Med., 5: 895, 1937.
- 9 Penfield, W., Hebb, D. O. Human behavior after extensive bilateral removal from the frontal lobes. Arch. neural psychiat., 144: 412, 1940.
- 10 Drachman, D. A. Ommaya, A. K. Memory in the hippocampal complex. Arch. of physiol., 10: 411, 1964.
- 11 Pillere, G. Physiology of temporal lobes. J. neurophysichat., 99: 286, 1962.
- 12 Weiskrantz, L., Iversen, S. D. Temporal lobes and memory. Nature, 201: 4914, 1964.
- 13 Küver, H., Bucy, P. C. Preliminary analysis of funtions of the temporal lobes in monkeys. Arch. neuropihychat., 42: 979, 1939.
- 14 Penfield, W. El hilo de la experiencia. Abbotterapia, 191: 6, 1963.
- 15 Kveimo, A., Kaada, B. R. Impaire acquisition of passive avoidance behavior by subcallosal, septal, hypotalamic and insul lesion in the cat. J. comp. physiol. psychol., 55: 661, 1962.
- 16 Morrell, F. Brain mechanism and learning. Delafresnaye Black well oxford, 375: 92, 1961.
- 17 Posner, M. I. Effect of size and localitation of information transfer upon short-time retention., J. Exp. Physiol., 70: 496, 1965.
- 18 Bryne, W. L. Memory transfer, Science, 153: 658, 1966.
- 19 Downer, J. C. Los neuromecanismos en la transferencia del adiestramiento. Endeavour, 22: 138, 1963.
- 20 Deutsch, J. A. The physiol basic of memory. Am. Rev. Physiol., 24: 264, 1962.
- 21 Glickman, S. F. Perseveration neural process and the consolidation of memory trace. Physiol. Bull., 58: 218, 1961.
- 22 Hebb, C. O., Silver, A. Gradient of choline acetylase activity. Nature (London) 189: 123, 1961.
- 23 McGaught, J. L. Effect of electro-shock in memory. Science 152: 665, 1966.
- 24 Dunham, E. T., Glynn, I. M. Electro-shock and memory. J. Physiol. (London), 156: 274, 1961.
- 25 Brown, J. Short term memory. Brit. Med. Bull., 1: 8, 1964.
- 26 Noracote, S. Werring of jounge rat: effect of time in behavior. Science, 151: 475, 1966.
- 27 Portes, P., Beitel, R. E. Deficit in retention and impairments in learning induced by several hipotermia in mices. J. comp. physiol. psychol., 66: 53, 1968.
- 28 Hhomson, R., Pryer, R. The effect of anoxia on retention of a discrimination habit. J. comp. physiol. psychol., 49: 297, 1956.
- 29 Araki, T., Terzuelo, C. Inhibition in the nervius system and GABA N. Y. Pergamo press, 1960, p. 17.
- 30 Pearmen, C. A. Jr., Sharpless, S. K., Jarvick, M. E. Retrogade amnesia produced by anesthetic and convulsant agents. J. comp. physiol. psychol., 54, 109, 1961.
- 31 Curtis, D. R., Watkins, J. C.\*Memory of long time and metrazol. Neurochem., 6: 617, 1960.
- 32 Curtis, D. R., Watking, J. C. Inhibition in the nervous system and GABA. Neurochem., 6: 641, 1960.
- 33 McGaught, J. L., Breen, R. A. Facilitation of maze learning with picrotoxina J. comp. physiol. psychol., 54: 498, 1961.
- 34 Vacca, L. A. Cerebral synaptic transmission and behavior effect of cattecholamine, Science., 60: 95, 1968.
- 35 Hydin, H., Egyhazi, E. Nuclear RNA changes of nerves cell during learning experimental in rat. Proc. nat. acad. scien., 48: 1366, 1960.

- 36 Flexner, J. B., Flexner, L. B., Stellar, E. Memory in mice affected by puromycin. *Science*, 141: 57, 1963.
- 37 Klienger, P. D., Agrauf, E. Puromycin effect on memory fixation in the goldfish. *Science*, 146: 952, 1964.
- 38 Davis, R. A., Environmental control of memory fixation in goldfish. *J. comp. physiol. psychol.*, 1: 72, 1963.
- 39 Agranoff, B. A., Klingner, P. D. Effect of puromycin and ECS on memory in fish. *Science*, 146: 952, 1964.
- 40 Cornin, W. C., Johnes, E. R. Effect of ribonucleasas on retention of conditioned response in regenerated planarians. *Science*, 134: 1363, 1961.
- 41 Krech, D. Quién controla los controles de la mente? *Rassegna*, 3: 31, 1967.
- 42 Cock, L., Dixon, J. D., et al. Ribonucleic acid: effect on conditioned behavior in rat. *Science*, 141: 263, 1963.
- 43 McConell, J. V. Memory transfer throught cannibalism in planarians. *J. Neuropsychiat. Suppl.* 1, 3: 42, 1962.
- 44 Cornwell, J. U., Thomson, R. Condition discrimination in planaria. *J. comp. physiol. psychol.*, 48: 65, 1965.
- 45 Abelson, P. H. Conditioning of a free operante response in planaria. *Science*. 139: 1048, 1963.
- 46 Ungar, G., Ocegüera, N. L. Transfer of habituation by material extracted from brain. *Nature*, 207: 301, 1965.
- 47 Unger, G., et al. Estudios seek biochemical funtion of memory: learning *JAMA*, 203: 4, 1968.
- 48 Cairns, J. La forma y duplicación del ADN. *Endeavour*, 87: 141, 1963.
- 49 Harper, H. A. Review of physiological chemistry, 10ª edition, California, Lange medical publication, 1965, p. 40.
- 50 Levinthal, C., Keyman, A., Higa, A. Messenger RNA turn over and protein synthesis in *B subtilis* inhibited by actinomycin. *D. Proc. Nat. Acad. Sci.*, 48: 1631, 1962.
- 51 Yarmolinsky, M., De la haba, H. *Proc. Nat. Acad. Sci.* 45: 1721, 1959.
- 52 Avary, O. T., McLeon, C. N., McKarty, M. J. Estudios on chemical nature of substance inducing of pneumococcal types; induction of transformation by DNA fraction isolated from pneumococcus type III. *J. exp. med.*, 79: 137, 1944.
- 53 Kochtoiantz, K. Pavlov, Obras escogidas. Buenos Aires, ed. Quetzal, 148, p. 235.
- 54 D'amour, F. E., Blood, F. R. Manual for laboratory work in mammalian physiology, Chicago, III. The University of Chicago press, 1948.
- 55 Diem, K. Tablas científicas Geigy, 1ª ed. Editorial J. R. Geigy S. A., Basilea, Suiza, 1965, p. 173.

## DESNUTRICION PROTEICA Y APRENDIZAJE EN RATAS

MF. MARTHA CECILIA LOPERA CH. \*  
DR. LUIS ENRIQUE ECHEVERRI U. \*\*  
DR. GILBERTO GALLO L. \*\*  
DR. HERNAN VELEZ A. \*\*

### INTRODUCCION

Actualmente se acepta que el cambio fisiológico que debe ocurrir en el sistema nervioso en el proceso del aprendizaje, se torna permanente mediante una consolidación gradual, como resultado de la perseverancia en la actividad neuronal después de la percepción del estímulo susceptible de generar aprendizaje (1). Hebb, supone que la perseverancia de esta actividad neuronal modifica la excitabilidad de las cadenas nerviosas (2), y que si este proceso de perseverancia se altera, la fijación de una determinada conducta se modifica. Dichos mecanismos están bien estudiados; así por ejemplo, la administración de electroshocks, dentro de los 15 minutos siguientes al aprendizaje, impide su fijación. Este tiempo se ha llamado período lábil de aprendizaje (3, 4, 5, 6). Similares son los efectos de la hipotermia (7), y la narcosis (9). Pasado este período lábil, que dura de 1 a 20 minutos, la fijación pasa de ser un fenómeno sináptico, a un fenómeno bioquímico, lo que se traducirá en una variación permanente en una célula. Esto es lo que se ha llamado la teoría bioquímica de la memoria. Esencialmente tres tipos de investigaciones han dado las bases para esta teoría.

En una primera etapa de investigación se administraron sustan-

\* Departamento de Fisiología, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia.

\*\* Departamento de Bioquímica y Nutrición, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

cias que bloquearon la síntesis de ARN como las ribonucleasas (10), la puromicina, (11, 12, 13, 14), la acetecicloexamina (15), la 8-azaguanina (16), lo que dificultaba el aprendizaje. Luego se administraron sustancias que aceleran la síntesis del ARN, como la pemolina de magnesio (17) o facilitadores de las sinapsis como las amfetaminas (18), la estircina (19), la nicotina (20), obteniéndose facilitación del aprendizaje.

En una segunda etapa de investigación se analizó el contenido de ARN de ciertas regiones del cerebro después del aprendizaje y se comparó cuantitativa y cualitativamente con el contenido en cerebros controles (21, 22). En general se encontraron aumentos y/o alteraciones en la composición del ARN de las neuronas involucradas en el aprendizaje.

En una tercera etapa, más atrevida, se transfirió el contenido proteico del cerebro de animales sometidos a un aprendizaje, a otros no adiestrados, llegándose a demostrar, a veces, aprendizaje facilitado en los animales receptores, o aún transferencia pasiva del aprendizaje. Son notables las experiencias hechas en planarias (23, 24, 25), peces (26), y ratas (27, 28).

Las dos primeras series de experimentos mencionadas sugieren una relación directa entre proceso de aprendizaje y actividad de síntesis proteica en células cerebrales. Nos ha interesado conocer la posible influencia de la desnutrición proteica sobre la actividad de síntesis proteica supuestamente asociada con el proceso de aprendizaje. Una deficiencia proteica generalizada en un organismo animal podría dificultar un aprendizaje a través de los siguientes dos mecanismos, o uno de ellos:

1. Una reducida disponibilidad de aminoácidos por parte del ARN responsable de la síntesis proteica consecuente con el aprendizaje.
2. Una reducida disponibilidad de aminoácidos para sintetizar el ARN responsable de la síntesis proteica consecuente con el aprendizaje.

Si solo el primer mecanismo está presente en un organismo desproteinizado, debería encontrarse normal el contenido en ARN en su cerebro después de un aprendizaje, pero reducida su capacidad de aprendizaje al compararlo con un organismo normal. Si el segundo mecanismo está presente, se encontraría reducido el contenido en ARN después del aprendizaje, además de dificultado el mismo.

En este trabajo se trató de establecer el efecto de la desnutrición proteica sobre la capacidad de aprendizaje en las ratas, correlacionándola con los niveles de ARN y la capacidad de síntesis cerebral. Se estudiaron además los niveles cerebrales de colesterol y aminoácidos con el fin de relacionar posibles cambios metabólicos con la capacidad de aprendizaje.

## MATERIAL Y METODO

Se utilizaron 56 ratas Wistar de 21 días de nacidas, hijas de ratas normales y bien nutridas. Se separaron por sexos y se sometieron a dietas diferentes. La dieta A es una dieta bien equilibrada que por varios años ha demostrado capacidad para asegurar el crecimiento y reproducción normal de las ratas. Esta dieta está constituida, así:

Harina de maíz	3.500 gr.	11.270 cal.
Harina de trigo	3.000 gr.	10.080 cal.
Leche en polvo	2.000 gr.	8.014 cal.
Avena	2.000 gr.	2.000 cal.
Vionate	200 gr.	(Vitam. y minerales Squibb).
Cal	100 gr.	
Sal	50 gr.	
Aceite de bacalao	50 cc.	
Total de calorías		31.364 cal.

La dieta B es deficiente en proteínas, se elaboró quitando la leche en polvo y así las proteínas de origen animal; la dieta es isocalórica con la anterior. Su composición es:

Harina de maíz	6.000 gr.	19.324 cal.
Harina de trigo	3.000 gr.	10.080 cal.
Avena	2.000 gr.	2.000 cal.
Vionate	200 gr.	
Cal	100 gr.	
Sal	50 gr.	
Aceite de bacalao	50 cc.	
Total de calorías		31.404 cal.

Pasados 4 meses exactos, los animales son sometidos a un aprendizaje intenso de un reflejo condicionado de acuerdo con la técnica descrita en el trabajo anterior (29, 30) que ofrece ventajas de mantener las condiciones experimentales estandar y por su automatismo asegura

resultados confiables y reproducibles. El aprendizaje consiste en el establecimiento de un reflejo condicionado de escape. Para ello se utilizó como estímulo no condicionado una corriente eléctrica que hace pasar a una rata de un lugar a otro de la jaula, el estímulo condicionado fue un sonido; la repetición del sonido con la descarga eléctrica, hará que el animal salte con solo escuchar el sonido, sin necesidad de recibir la descarga eléctrica; cuando la rata repita esta conducta 5 veces seguidas, se considera que ha alcanzado el criterio de aprendizaje. Durante 4 días se probó el número de errores en 100 estímulos, esto es el número de veces que no pase de un lugar a otro de la jaula con solo escuchar el sonido, con el fin de controlar de esta manera el aprendizaje de las ratas.

Las ratas fueron sacrificadas controlándoles peso y talla corporales así como el peso del cerebro; además se dosificó colesterol en suero y en cerebro, (31, 32, 33, 34, 35, 36); se estableció la relación de aminoácidos esenciales y no esenciales en suero y se hizo cuantificación del DNA y RNA en cada uno de los cerebros.

## RESULTADOS

El aprendizaje del reflejo condicionado mostró diferencias significativas entre los grupos de ratas bien nutridas y desnutridas. Los machos de la dieta A aprendieron la conducta exigida en un promedio de 113 estímulos, resultado que consideramos normal basándonos en los datos que se tienen para este aprendizaje en ratas normales, 112 estímulos (29). Las ratas machos de la dieta B aprendieron con un promedio de 136 estímulos, lo que demuestra que el aprendizaje fue más difícil en ellos y necesitaron un 18.6% más de estímulos para adquirirlo.

Las hembras de la dieta A adquirieron el aprendizaje con un promedio de 103 estímulos, si aceptamos los valores normales de aprendizaje, nos indica que las ratas aprendieron más fácilmente la conducta exigida, necesitando 9% menos de estímulos con las ratas controles del trabajo anterior (29). Las ratas hembras de la dieta B aprendieron con una cifra promedio de 124.8 estímulos, ésto nos demuestra que el aprendiza se les dificultó, necesitando 21.4% más de estímulos para adquirirlo.

En los días siguientes al aprendizaje las ratas machos de la dieta A mostraron un promedio de 5 errores por 100 estímulos, los machos de la dieta B un promedio de 7 errores por 100 estímulos, y las hem-

bras de la dieta A y B mostraron 17.2 y 16.7 errores por 100 estímulos, respectivamente.

Observando las reacciones emotivas que produce el stress del aprendizaje, medido como nerviosismo y agresividad, no se observan diferencias importantes entre las ratas de ambas dietas y las ratas del trabajo anterior. (29)

El peso y talla corporales de los machos y hembras normales o sea los sometidos a la dieta A, fue mucho mayor que el peso y la talla de los machos y hembras que recibieron la dieta B deficiente en proteínas. Esta diferencia fue estadísticamente significativa. El peso del cerebro del grupo de ratas bien nutridas fue igualmente mayor que el del grupo de ratas mal nutridas. La diferencia fue significativa estadísticamente. La relación de aminoácidos esenciales y no esenciales en el suero fue normal en el grupo de ratas bien nutridas y alterada en el grupo de ratas mal nutridas.

El análisis de los valores del colesterol en el cerebro y en el suero, no mostró diferencia significativa entre ambos grupos de animales.

El análisis estadístico de las cifras del DNA y el RNA en cerebro, mostró que no hay diferencia en los niveles de estos ácidos nucleicos entre los dos grupos de animales, al menos con la técnica usada para ello, (37, 38, 39, 40, 41) que no es demasiado sensible. Los resultados pueden verse en los cuadros 1 a 6. Los análisis estadísticos en los cuadros 7 y 8.

### CUADRO N° 1

Resultado del aprendizaje en ratas machos sometidas a dieta A

Rata N°	N° de estímulos (Aprendizaje)	Promedio de errores En 100 estímulos
1	136	21
2	98	12
3	95	14
4	114	20
5	140	19
6	128	11
7	108	10
8	Eliminada	—
9	106	16
10	87	12
11	114	14
12	118	16
Promedios:	113	15

CUADRO N° 2

Resultado del aprendizaje en ratas machos sometidas a la dieta B

Rata N°	N° de estímulos (Aprendizaje)	Promedio de errores En 100 estímulos
1	162	18
2	138	16
3	145	14
4	Eliminada	—
5	152	21
6	155	20
7	147	19
8	80	12
9	156	11
10	121	15
11	134	17
12	143	14
13	107	26
14	101	21
Promedios:	134	17.2

CUADRO N° 3

Resultados del aprendizaje en ratas hembras sometidas a dieta A

Rata N°	N° de estímulos (Aprendizaje)	Promedio de errores En 100 estímulos
1	Eliminada	—
2	134	18
3	128	23
4	72	14
5	69	19
6	87	15
7	68	17
8	70	13
9	104	16
10	84	21
11	127	23
12	45	8
13	130	16
14	114	14
15	102	22
16	110	20
Promedios:	103	17.1

CUADRO N° 4

Resultados del aprendizaje en ratas hembras sometidas a dieta B

Rata N°	N° de estímulos (Aprendizaje)	Promedio de errores En 100 estímulos
1	148	24
2	119	13
3	132	12
4	106	16
5	129	21
6	138	18
7	188	23
8	182	24
9	108	14
10	81	11
11	74	11
12	110	15
13	116	14
14	117	18
Promedios	124.8	16.8

CUADRO N° 5

RESULTADOS

Valores promedios de talla, peso y aprendizaje de ratas machos y hembras con dietas normales y deficientes en proteínas

Sexo	Dieta	Peso (Gr.)	Talla (cmts.)	Aprendizaje (N° de Est.)
Machos	A	269	22.4	113
Hembras	A	189.5	18.7	103
Machos	B	226	19.7	134
Hembras	B	135.6	16.4	124.8

CUADRO N° 6

Valores promedios de: peso del cerebro, DNA, RNA, COLESTEROL CEREBRAL Y SERICO de ratas machos y hembras con dietas deficientes en proteínas. (En gr./100 ml.)

Sexo	Dieta	Peso del cerebral (Grs.)	D.N.A	R.N.A	Colester. cerebral	Colester. sérico	Relación Aa.E./Aa.N.E.
Macho	A	1.7	3.3	3.7	1.7	122.5	3.5
Hembra	A	1.5	3.2	3.4	1.7	190	3.2
Macho	B	1.4	3.1	3.3	2.1	132.5	3.5
Hembra	B	1.6	3.1	3.5	1.6	121.4	2.8

CUADRO N° 7

Resultados de los análisis estadísticos de los datos fisiológicos

	GRUPOS ANALIZADOS	t	p	Significancia
Peso	Machos y hembras, con dieta normal	8.4	0.0005	+
	Machos y hembras, dieta hipoproteica	13.1	0.0005	+
	Machos de ambas dietas	4.7	0.0001	+
	Hembras de ambas dietas	9	0.0004	+
Talla	Machos y hembras, con dieta normal	1.8	0.006	+
	Machos y hembras, dieta hipoproteica	0.3	0.35	—
	Machos de ambas dietas	3.3	0.005	+
	Hembras de ambas dietas	5.3	0.0004	+
Aprendizaje	Machos y hembras, con ambas dietas	1.8	0.067	—
	Machos y hembras, dieta hipoproteica	0.87	0.20	—
	Machos de ambas dietas	2.8	0.01	+
	Hembras de ambas dietas	2.4	0.02	+

CUADRO N° 8

Resultados de los análisis estadísticos de los datos bioquímicos:

GRUPOS ANALIZADOS	p	Significancia
Peso del cerebro		
Machos y hembras dieta A	0.01	+
Machos y hembras dieta B	0.1	—
Machos de ambas dietas	0.01	+
Hembras de ambas dietas	0.5	—
D.N.A		
Machos y hembras dieta A	0.7	—
Machos y hembras dieta B	0.8	—
Machos de ambas dietas	0.4	—
Hembras de ambas dietas	0.7	—
R.N.A		
Machos y hembras dieta A	0.2	—
Machos y hembras dietas B	0.2	—
Machos de ambas dietas	0.1	—
Hembras de ambas dietas	0.4	—
Colesterol cerebral		
Machos y hembras dieta A	0.9	—
Machos y hembras dieta B	0.3	—
Machos de ambas dietas	0.5	—
Hembras de ambas dietas	0.1	—
Colesterol sérico		
Machos y hembras dieta A	0.1	—
Machos y hembras dietas B	0.4	—
Machos de ambas dietas	0.4	—
Hembras de ambas dietas	0.05	+
Relación A.A.		
Machos y hembras dieta A	0.2	—
Machos y hembras dieta B	0.02	+
Machos de ambas dietas	0.9	—
Hembras de ambas dietas	0.1	—

Análisis estadísticos de los resultados entre machos y hembras desnutridos con los machos y hembras nutridos

Peso cerebro	D.N.A.	R.N.A.	Colesterol cerebral	Colesterol sérico	Rel. A.A.
0.04(+)	0.5	0.4	0.6	0.16	0.23

## DISCUSION

Analizando el desarrollo cerebral de las ratas vemos que es más importante en los días siguientes al nacimiento hasta el destete (42, 43); este desarrollo consiste especialmente en la maduración de las neuronas a partir de sus precursores los neuroblastos, la proliferación de neuroglías y la formación de vainas de mielina por estos elementos. Pasada esta primera etapa del desarrollo, el cerebro crece solamente en un 5 a 10% y no se observan mayores cambios estructurales. Un mecanismo que altere la primera etapa del desarrollo (0-21 días de nacido), acarreará malformaciones cerebrales; sí ocurre en época posteriores de desarrollo, puede ocasionar un retardo de su crecimiento normal con consiguiente deficiencia en sus funciones, incluyendo entre ellas el aprendizaje.

Analizando los resultados del presente trabajo observamos que las ratas bien nutridas establecen con facilidad el reflejo condicionado. Las ratas desnutridas entienden fácilmente la conducta exigida, sin reacciones emotivas ni comportamientos anormales ante el fuerte stress experimental. Esto nos sugiere que el déficit nutricional no causa alteraciones notorias sobre el comportamiento en las ratas. Esta observación se corrobora con las cifras del ADN cerebral, las cuales indican que en ambos grupos de ratas no hay diferencia apreciable en número de células funcionales.

Si se observa que las ratas desnutridas demandan más estímulos para adquirir la respuesta condicionada, podemos inferir que estas ratas presentan reducida su capacidad de aprendizaje y por consiguiente la de síntesis proteica en las células cerebrales. Analizando los resultados del ARN no se observan cambios en los dos grupos de ratas, posiblemente debido a que la sensibilidad de la técnica utilizada no fue suficiente para detectar los posibles cambios. Pero podemos suponer que el cerebro de las ratas desnutridas presentaba normal su contenido de ARN, siendo responsable de la disminución de la capacidad de aprendizaje, la reducida disponibilidad de amino-ácidos por parte del ARN encargado de la síntesis proteica consecuente con el aprendizaje.

Analizando el condicionamiento en días posteriores a su adquisición, no se observan diferencias importantes entre los dos grupos de ratas, lo que indica que la síntesis de proteínas encargadas de este aprendizaje sí se efectuó, aunque más difícilmente en el grupo desnutrido.

El cuadro N° 7 nos muestra que en aprendizaje no hay diferencias entre las ratas machos y hembras de cada grupo, lo que está de acuerdo con los resultados del trabajo anterior. (29)

Analizando los cuadros 7 y 8, observamos que no se puede concluir ninguna relación entre aprendizaje y colesterol cerebral, o aprendizaje y peso cerebral. Los resultados de talla y peso corporal, analizados con el peso cerebral, nos permite deducir que la desnutrición proteica altera más significativamente a los machos que a las hembras.

En humanos, últimamente una serie de investigaciones revela cambios físicos, químicos y funcionales en el cerebro sometido a la desnutrición temprana. Estos cambios son más marcados, peligrosos y difícilmente reversibles, cuanto más temprana sea la desnutrición. (44). Igualmente el peso y el contenido de colesterol, fosfolípidos y DNA del cerebro de niños muertos por severa desnutrición, se han encontrado disminuidos. (45)

## R E S U M E N

Se tomaron 56 ratas de 21 días de nacidas y se separaron en 2 grupos recibiendo diferentes tipos de dietas, la dieta A equilibrada nutricionalmente y la dieta B deficiente en proteínas; a los 4 meses de edad se sometieron al aprendizaje de un reflejo condicionado; comprobado su adiestramiento las ratas fueron sacrificadas y se determinó peso y tallas corporales, peso del cerebro, colesterol del cerebro y el suero, relación de aminoácidos esenciales sobre no esenciales en suero y la determinación del DNA y del RNA en cada uno de los cerebros.

El establecimiento del reflejo condicionado mostró diferencias significativas entre los grupos de ratas nutridas y desnutridas, observando una dificultad promedio del 20% para alcanzar el aprendizaje en las ratas desnutridas. Una vez establecido el condicionamiento, no se observan diferencias importantes entre ambos grupos de ratas.

Se encontró que el peso y talla corporales, así como el peso del cerebro del grupo de ratas bien nutridas, fueron mayores que los del grupo de ratas mal nutridas. La diferencia fue significativa. La relación de aminoácidos esenciales sobre no esenciales en suero se alteró en el grupo mal nutrido y no se modificó en el grupo bien nutrido. Los valores de colesterol en cerebro y en suero no presentaron diferencias significativas entre ambos grupos de animales. Tampoco se observó

diferencias en los niveles del DNA y del RNA cerebral, al menos con la técnica utilizada.

## S Y P N O S I S

In this experiment were used 56 twenty one days old rats; they were divided in to two groups with differen diets: one rich in protein and the other with animal protein deficiency. Four months later they were trained to learn a conditioned reflex, and then they were sacrificed.

The result show in the well nutritioned rats, increase in the body weigh, size, cerebral weigt and a more easy learning. The cholesterol, DNA, RNA and the cerebral-serum amino acids relation, didn't show any differency in the two groups.

### REFERENCIAS:

- 1 Glickman, S. F. Perseveration neural process and the consolidation of memory trace. *Physiol. bull.*, 58: 218, 1961.
- 2 Hebb, Co., Silver, A. Gradiet of choline acetilase activity. *Nature (London)* 189: 123, 1961.
- 3 McGauth, J. L. Effect of electro-shock in memory. *Science*, 152: 665, 1966.
- 4 Dunham, E. T., Glynn. I. M. Electro-shock and memory. *J. Physiol. (London)*. 156: 274, 1961.
- 5 Brown, J. Short term memory. *Brit. med. bull.*, 1: 8, 1964.
- 6 Noracote, S. Wering of young rat: effect of time in behavior. *Science*, 151: 475, 1966.
- 7 Porter, P., Beitel, R. E. Deficit in retention and impairments in learning induced by several hipotermia in mices. *J. comp. physiol. psychol.*, 66: 53, 1968.
- 8 Thomson, R., Pryer, R. S. The effect of anoxia on retention of a discrimination habit. *J. comp. physiol. psichol.*, 49: 297, 1956.
- 9 Pearment, C. A. Jr., Sharpless, S. K., Jarvick, M. E. Retrograde amnesia produced by anesthetic and convulsant agents. *J. comp. physiol. psychol.*, 54: 109, 1961.
- 10 Cornin, W. C. Johnes. E. R. Effect of ribonucleasas on retention of conditioned response in regenerated planarians. *Science*, 134: 1363, 1961.
- 11 Flexner, J. B., Flexner, L. B., Stellar, E. Memory in mices affected by puromycin, *Science*, 141: 57, 1963.
- 12 Klienger, P. D., Agrauf, B. Puromycin effect on memory fixation in the goldfish. *Science*, 145: 952, 1954.
- 13 Davis, R. A. Environmental control of memory fixation in goldfish. *J. comp. Physiol. Psychol.*, 1: 72, 1968.
- 14 Agranoff, B. A., Klinger, P. D. Effect of puromycin and ECS on memory in fish. *Science*, 146: 952, 1954.
- 15 Rose, S. The molecules of memory. *Sci. J.*, 3, 5: 113, 1967.
- 16 Quanton, G. C. The enhancement of learning by drug and the transfer of learning by macromolecular. *The Neurosciences. The Rockefeller University Press*, N. Y., 744, 1967.
- 17 Krech, D. ¿Quién controla los controles de la mente? *Rassegna*, 3: 31, 1967.
- 18 Vacca, L. A. Cerebral synaptic transmission and behavior effect of catecholamine. *Science*, 160: 95, 1968.
- 19 Lashley, K. S., The effect of strychnnine and caffeine upon the rate of learning. *Physiol.*, 1: 140, 1961.

- 20 McGaugh, J. L., Petrinovich, F. L. Effect of drug on learning and memory, *Interv. Rev. Neurobiol.*, 8: 139, 1961.
- 21 Hydén, H., Egyhazy, E. Changes in neuromal RNA during tranfers of handdendness. *Proc. nat. acad. scienc.*, 32: 1030, 1964.
- 22 Hydén, H., Egyhazy, E. Changes in neuronal RNA during learning experimental in rats. *Proc. Nat. Acad. Science*, 46: 1366, 1960.
- 23 Jacobo, A. L., Fried, C., Horowitz, S. D. Planarias and Memory. *Nature*, 209, 599, 1966.
- 24 Corning, W. C., John, E. R. Effect of Ribonuclease on retention of conditioned response in regenerated planarians, *Science*, 134: 1363, 1961.
- 25 McConell, J. V. Cannibalism and Memory in flatworms, *New Scientist*, 21: 465, 1964.
- 26 Zippel, H. D. Experimental in Chemical transfer of memory from color-trained gold fish to untrained animals. *Experientia*, 25: 938, 1969.
- 27 Frank, B. Interanimal memory transfer. *Science*, 169: 399, 1970.
- 28 Ungar, G., Ocegüera, N. L. Transfer of habituation by material extracted from brain. *Nature*, 207: 301, 1965.
- 29 Lopera, M. C. Herencia de la capacidad de aprendizaje en ratas. Trabajo en esta publicación.
- 30 Establecimiento y extinción de un reflejo condicionado en ratas. Manual de Laboratorio, Depto. de Fisiología. Imprenta U. de A., 1970.
- 31 Abel et al. *J. Biol. Chem.*, 196: 357, 1952.
- 32 Hollinger et al. *Clin. Chem.*, 5: 458, 1959.
- 33 Anderson and Keys. *Clin. Chem.*, 2: 145, 1956.
- 34 Carr-Drekter, *Clin. Chem.*, 2: 353, 1956.
- 35 Morris, T., *Clin. Path.*, 12: 518, 1959.
- 36 Trinder, P., *Analyst.*, 77: 321, 1952.
- 37 Dische, Z. The nucleic acids. E. Chargaff y J. N. Davidson, Eds. Vol. 1, Acad. press, Inc. N. Y., 1955.
- 38 Burton, K., *Biochem. J.*, 62: 315, 1956.
- 39 Zammhof, S., Mosley, N., *Science*, 152: 1296, 1966.
- 40 Winick, M., Noble, A., *Nature*, 212: 34, 1966.
- 41 Brandsaw L., Introduction to molecular biological techniques. Prentice hall, Inc. N. Y., 1966.
- 42 Hinwich, W. A., Biochemical and neurophysiological development of the brain in the neonatal period. *Intern. rev. neurobiol.*, 3: 85, 1967.
- 43 Dobbing, J., Growth of the brain. *Sci. J.*, 3: 81, 1967.
- 44 Winick, M. Nutrición and mental development. *Med. clincs. of N. A.*, 54: 1413.
- 45 Rosso, P., Hormazábal, J., Winick, M. Changes in brain weight, cholesterol, phospholipid and DNA content in marasmic children. *A.J.C.N.*, 23: 1275, 1970.

## FRECUENCIA DE BACTERIAS ENTEROPATOGENAS, PARASITOS Y VIRUS EN NIÑOS CON DIARREA Y EN UN GRUPO CONTROL

DR. HERNANDO DIAZ A.	(1)
DR. JAIRO LOPEZ L.	(2)
DR. HUGO TRUJILLO S.	(3)
DR. ALFONSO RODRIGUEZ B.	(4)
DR. FEDERICO DIAZ G.	(5)
DR. HORACIO ZULUAGA Z.	(6)
DR. JOSE HERNAN LOPEZ T.	(7)

### INTRODUCCION

Hasta el presente no se conoce la etiología de la totalidad de los casos de enfermedad diarreica aguda en los niños. Se han aislado bacterias enteropatógenas reconocidas en número y proporción variable según la época del estudio y el área geográfica. Los parásitos intestinales se han asociado preferencialmente a diarreas crónicas y en niños mayores. Han aparecido en la literatura varios estudios que informan sobre aislamiento de un número variable de virus que en algunas ocasiones han sido demostrados como los agentes causales.

- (1) Durante el trabajo Residente de Pediatría. Actualmente peditra del ICSS., de Medellín.
- (2) Durante el trabajo Residente de Pediatría. Actualmente Profesor Asociado de Pediatría Social.
- (3) Profesor Agregado de Pediatría. Jefe del Servicio de Infectados. Dirección para solicitar copias de este trabajo: dirigirse a: Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia. Apartado aéreo 1226. Medellín, Colombia.
- (4) Profesor Asociado de Pediatría.
- (5) Profesor Agregado. Depto. de Microbiología y Parasitología. Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia.
- (6) Profesor de Parasitología. Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia.
- (7) Profesor Agregado. Depto. de Microbiología y Parasitología. Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

No existe en nuestro medio, hasta donde sabemos, un estudio sobre este tema que incluya un grupo control y, además, una investigación virológica. Nos proponemos presentar los hallazgos de tal trabajo prospectivamente realizado en 3 grupos de niños: uno con diarrea aguda, acompañada de deshidratación que requirió venoclisis, otro con diarrea leve y un grupo control.

## MATERIAL Y METODOS

Se estudiaron, de febrero de 1968 a diciembre de 1969, un total de 500 niños desde el período neonatal hasta los 12 años de edad, distribuidos en 3 grupos: uno de 207 niños con diarrea aguda y deshidratación grave que requirió hospitalización; un grupo ambulatorio de 126 niños con diarrea leve y un grupo de 167 niños sanos como control. En el cuadro N° 1, aparece la distribución por edades de los niños pertenecientes a los 3 grupos estudiados.

CUADRO N° 1

### DISTRIBUCION POR EDADES DE LOS PACIENTES ESTUDIADOS

	Con diarrea aguda		Con diarrea leve		Controles sin diarrea	
0— 1 mes	3	1.4%	4	3.1%	5	2.9%
1—24 meses	153	73.9%	96	76.1%	109	65.2%
25 meses 6 años	45	21.8%	23	18.2%	37	22.1%
7—12 años	6	2.9%	3	2.6%	16	9.8%
TOTAL	207	100.0%	126	100.0%	167	100.0%

Puede observarse que las 2 terceras partes en los 3 grupos tenían menos de 2 años. Los pacientes del grupo agudo fueron aquellos admitidos a la sala de hidratación del hospital, con la condición de que no hubieran recibido antibióticos durante las 2 últimas semanas. El grupo con diarrea leve lo constituyeron niños de la consulta externa que tampoco hubieran recibido antibióticos. Los niños del grupo sano pertenecían a la consulta de crecimiento y desarrollo del centro de pediatría social y a algunas subespecialidades, como cardiología, ortopedia, etc., con la característica de que no hubieran presentado ninguna infección aguda en las 3 semanas anteriores.

✚ A cada uno de los niños se les hizo una historia clínica y epidemiológica especial y se le tomaron las siguientes muestras que se

enviaron inmediatamente a los laboratorios de bacteriología, virología y parasitología de la Facultad de Medicina: escobillón rectal para inmunofluorescencia de *Escherichia coli* enteropatógeno y materias fecales en medio de transporte (x), para aislamiento de *Salmonella*, *Shigella* y *E. coli* enteropatógeno; para aislamiento de virus, materias fecales sin medio de transporte, escobillón rectal y faríngeo en el medio de transporte de Hanks (xx), adicionado de un 10% de suero fetal bovino y de antibióticos a concentraciones microbicidas, así como sangre en los períodos agudo y convaleciente para la titulación de anticuerpos; para identificación de parásitos, examen directo tomado por tacto rectal y materias fecales en medio de transporte (xxx) para directo, concentración y recuento de huevos. Se investigó *E. coli* enteropatógeno sólo en niños menores de 2 años y en cuanto a los resultados parasitológicos únicamente los concernientes a *Entamoeba histolytica*, *Giardia lamblia* y *Trichuris trichiura*, por considerarlos los más frecuentes causantes de diarrea.

La muestra para estudio bacteriológico se sembró inmediatamente en SS agar (xxxx), McConkey (xxxx) agar y caldo tetracionato (xxxx); las colonias fermentadoras de la lactosa en agar McConkey fueron transferidas a agar nutritivo (xxxx) y agar citrato de Simmons (xxxx); 24 horas después aquellas que resultaron negativas en el citrato fueron aglutinadas por antisueros polivalentes de *E. coli* enteropatógeno; las colonias no fermentadoras de la lactosa, en el SS originalmente sembrado así como en aquél al cual se transfirió del caldo tetracionato, fueron repicadas a los siguientes medios con el fin de identificarlas: agar con triple azúcar y hierro (TSI) (xxxx), agar urea, agar citrato y agar para movilidad (xxxx). La identificación presuntiva sobre bases bioquímicas fue confirmada por aglutinación con los antisueros correspondientes. Para el estudio virológico de enterovirus tanto el escobillón rectal como las materias fecales se suspendieron en solución salina de Hanks con antibióticos, se centrifugaron y a los sobrenadantes se les hizo prueba de esterilidad; en caso negativo se inocularon en células Hela y renales humanas; un 20% de las muestras fecales o escobillones rectales fue inoculado intracerebral y

- 
- (x) Solución glicerosalina transportadora (Sachs). Edwards P. R., Ewin W. H. Identification of Enterobacteriaceae, 2nd. Edition 1962, Burgess Publishing Co.
- (xx) Solución salina balanceada de Hanks (SSB). Merchant D. J. et al. Handbook of cell and organ culture 1960, Burgess Publishing Co. Pag. 159-1960.
- (xxx) Colorante MYF (Sapero y Lawles). Am. J. Med. and Hyg., 2: 613, 1953.
- (xxxx) Difco Laboratory.
- (xxxx) Difco Laboratory.

subcutáneamente en ratones lactantes cepa albino suizo; si se observaba efecto citopatogénico el aislamiento era sometido a prueba de neutralización con sueros antipoliomielíticos de los 3 tipos; para la identificación de los enterovirus no poliomiélíticos y de los presuntos adenovirus, se remitió el aislamiento a la Facultad de Medicina de la Universidad del Valle. ✕

## RESULTADOS

### *Frecuencia de aislamiento de bacterias enteropatógenas:*

Fue de 39.6% en el grupo con diarrea aguda (cuadro N° 2). Los gérmenes más frecuentemente aislados fueron *E. coli* enteropatógeno (22.2%), *Salmonella* sp. (9.6% y *Shigella* sp. (3.4%). En un pequeño número de casos hubo asociación de *Salmonella* y *E. coli* enteropatógeno o de *Salmonella* y *Shigella*. En el grupo con diarrea leve fue de 44.8% (cuadro N° 3), con una frecuencia de enteropatógenos similar al grupo agudo. En el grupo control fue mucho menor, 26.4% (cuadro N° 4) y el orden de frecuencia de los enteropatógenos fue similar a los de los grupos agudo y leve.

### CUADRO N° 2

#### BACTERIAS ENTEROPATOGENAS AISLADAS EN 207 NIÑOS CON DIARREA AGUDA

BACTERIA	N° de niños	%
<i>E. Coli</i> enteropatógeno	46	22.2
<i>Salmonella</i> sp.	20	9.6
<i>Shigella</i> sp.	7	3.4
<i>Salmonella</i> asociada a <i>E. coli</i>	7	3.4
<i>Salmonella</i> asociada a <i>Shigella</i>	2	1.0
POSITIVOS	82	39.6
NEGATIVOS	125	60.4
TOTAL	207	100.0

El segmento etario con más alto índice de aislamiento de bacterias enteropatógenas fue de 1 a 24 meses (71.6%).

En resumen, encontramos una mayor frecuencia de aislamiento de bacterias enteropatógenas en los grupos con diarrea aguda y leve en relación al grupo control (cuadro N° 5).

CUADRO N° 3

BACTERIAS ENTEROPATOGENAS AISLADAS EN  
126 NIÑOS CON DIARREA LEVE

BACTERIA	N° de niños	%
<i>E. coli</i> enteropatógeno	33	26.4
<i>Salmonella</i> sp.	10	8.0
<i>Shigella</i> sp.	4	3.2
<i>Salmonella</i> asociada a <i>E. coli</i>	7	5.6
<i>Salmonella</i> asociada a <i>Shigella</i>	1	0.8
<i>E. coli</i> asociada a <i>Shigella</i>	1	0.8
POSITIVOS	56	44.8
NEGATIVOS	70	55.2
TOTAL	126	100.0

CUADRO N° 4

BACTERIAS ENTEROPATOGENAS AISLADAS EN  
167 NIÑOS SANOS

BACTERIA	N° de niños	%
<i>E. coli</i> enteropatógeno	24	14.4
<i>Salmonella</i> sp.	13	7.8
<i>Shigella</i> sp.	0	0.0
<i>Salmonella</i> asociada a <i>E. coli</i>	4	2.4
<i>Salmonella</i> asociada a <i>Shigella</i>	1	0.6
<i>E. coli</i> asociada a <i>Shigella</i>	2	1.2
POSITIVOS	44	26.4
NEGATIVOS	123	73.6
TOTAL	167	100.0

*Frecuencia de hallazgos de parásitos:*

La *Entamoeba histolytica* fue más frecuente en el grupo con diarrea leve que en el agudo y en el control (cuadro N° 6). Respecto a los demás parásitos no hubo diferencia significativa entre los 3 grupos. El segmento etario con más alta prevalencia de parásitos fue el de 24 meses a 6 años.

*Frecuencia de aislamiento de virus:*

No encontramos diferencias entre los niños con diarrea aguda, leve y sanos.

### CUADRO N° 5

FRECUENCIA DE AISLAMIENTO DE BACTERIAS ENTEROPATOGENAS EN NIÑOS CON DIARREA AGUDA, LEVE Y UN GRUPO CONTROL

Bacterias	AGUDA		LEVE		SANO	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%
POSITIVOS	82	39.6	56	44.8	44	26.4
NEGATIVOS	125	60.4	70	55.2	123	73.6
TOTAL	207	100.0	126	100.0	167	100.0

### CUADRO N° 6

FRECUENCIA DE ALGUNOS PARASITOS OBSERVADOS EN NIÑOS CON DIARREA AGUDA, LEVE Y UN GRUPO CONTROL

PARASITOS	GRUPO					
	AGUDO		LEVE		SANO	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%
<i>Entamoeba histolytica</i>	23	11.1	22	17.6	10	6.0
<i>Giardia lamblia</i>	7	3.4	13	10.4	17	10.2
<i>Trichuris trichiura</i>	55	26.5	37	29.3	41	24.5
POSITIVOS	85	41.0	72	57.3	68	40.7
NEGATIVOS	122	59.0	54	42.7	99	59.3
TOTAL	207	100.0	126	100.0	167	100.0

Por esta razón presentamos en el cuadro N° 7 los datos globales del estudio virológico. Se aislaron virus en 59 niños de los 500 estudiados (11.8%).

Los más frecuentes fueron presuntos adenovirus (32 casos), luego en su orden; Echo, 14 casos; Coxsackie, 6 casos; Polio II, 5 casos y Polio I, 2 casos. En el cuadro N° 8 aparece la frecuencia de distribución de los virus aislados en cada grupo.

*Significado estadístico de los aislamientos:*

En el cuadro N° 9 podemos observar que la prevalencia de bacterias enteropatógenas en los cuadros agudo y leve fue significativamente mayor que en el grupo sano. En cuanto a parásitos, la mayor prevalencia de *E. histolytica* en el grupo leve fue significativa.

CUADRO N° 7

FRECUENCIA DEL AISLAMIENTO DEL VIRUS EN 500 NIÑOS ESTUDIADOS

Virus	N° de casos
Polio I	2
Polio II	5
Echo	14
Coxsackie	6
Adenovirus	32
TOTAL POSITIVOS	59
TOTAL NEGATIVOS	441
TOTAL	500

COMENTARIOS

Respecto al aislamiento de bacterias enteropatógenas en niños con diarrea, encontramos en la literatura colombiana consultada, que González y col. (1), en 1952 en Medellín, las aislaron en una proporción mucho mayor (73%) a pesar de que en aquella época no se reconocía el *E. coli* enteropatógeno y con un predominio extraordinario de *Salmonella* (70%) y en una pequeña proporción de *Shigella* (3%). En la misma década del 50, Albornoz (2), en Bogotá, obtuvo un porcentaje de aislamiento, sin contar *E coli* enteropatógeno, de aproximadamente 60%, pero con un predominio de *Shigella* (38.5%). En la década del 60, aparecieron varios estudios, como los de Murillo (3), Bustos (4) y Plata Rueda (5), en los cuales el porcentaje de aislamiento total bajó a la mitad (26.2 a 30.2%), predominando *E. coli* enteropatógeno en aquellos llevados a cabo en ciudades grandes con servicios públicos más aceptables, en oposición a ciudades pequeñas con servicios deficientes en donde predominó la *Shigella*. Algo similar encontramos en otros países. Las *Shigellas* predominaban en áreas rurales de naciones, tales como Egipto (6), Guatemala (7), Irán (8) y en algunos otros lugares como Francia (9), Chile (9) y Sur de los Estados Unidos (10), siguiendo en importancia el *E. coli* enteropatógeno. En regiones industrializadas como Inglaterra (11), Norte de los Estados Unidos (12), la *Shigella* es rara, siendo más frecuentes, en cambio, el *E. coli* enteropatógeno y la *Salmonella*. Encontramos sólo 2 estudios con grupo control, el de Guardiola (13) en Puerto Rico y el de Moffet en Estados Unidos, en los cuales se comprobó una asociación

significativa de enteropatógeno con diarrea aguda o leve, pero el porcentaje total de positivos no sobrepasaba el 25%, hallazgo inferior al nuestro.

### CUADRO N° 8

FRECUENCIA DE AISLAMIENTO DE VIRUS EN LOS GRUPOS  
CON DIARREA AGUDA, LEVE Y UN GRUPO CONTROL

	Grupo agudo	Leve	Control
Polio I	0	1	1
Polio II	2	0	3
Echo	6	2	6
Coxsackie	2	2	2
Adenovirus	13	7	12
TOTAL	23	12	24

### CUADRO N° 9

FRECUENCIA DE AISLAMIENTO DE BACTERIAS, PARASITOS Y VIRUS EN  
NIÑOS CON DIARREA AGUDA, LEVE Y EN UN GRUPO CONTROL

	GRUPO		
	Agudo	Leve	Sano
	%	%	%
Con bacterias	39.6x	44.8xx	26.4
Con parásitos	41.0xxx	57.3xxxx	40.7
Con virus	12.4	13.0	16.0

x	Entre agudo y sano	P=0.00289	(Significativo)
xx	Entre leve y sano	P=0.00483	(Significativo)
xxx	Entre agudo y leve	P=0.4681	(Significativo)
xxxx	Entre leve y sano	P=0.00289	(Significativo)

La prevalencia de parásitos productores de diarrea es alta en nuestro país. En niños con diarrea, Plata Rueda (5), en Bogotá, encontró 18.2% de *E. histolytica* y 11.7% de *G. lamblia* en menores de 2 años; Bustos (4), en Montería, 12.3% de *G. lamblia*, 7.7% de *E. histolytica* y 4.6% de *T. trichiura*; Franco (14), en Bogotá, en menores de 2 años 40.5% de *E. histolytica*. Zuluaga y col., (15) en Medellín, encontraron en el lactante con o sin diarrea, 11.6% de *E. histo-*

lytica, 6% de *G. lamblia* y 9% de *T. trichiura*. La prevalencia en países industrializados es baja: Melvin (16), por ejemplo, en Estados Unidos encontró 0.3% de *E. histolytica* y 1.2% de *G. lamblia*. Pocos son los estudios con un grupo control. Guardiola (13), en Puerto Rico, no encontró una asociación significativa entre helmintos y protozoos y diarrea aguda, pero sí con diarrea crónica. Nosotros no encontramos asociación significativa de *E. histolytica* con diarrea aguda pero sí con leve.

Es muy posible, pues, que los parásitos tengan sólo un pequeño papel en el origen de las diarreas aguda (5% aproximadamente en relación a *E. histolytica*) en nuestro medio.

Respecto a los virus se tenía una gran esperanza de que explicaran la etiología de la mayoría de las diarreas, puesto que las bacterias enteropatógenas y los parásitos se demuestran en menos de la mitad de ellas. Sin embargo, los trabajos publicados no son alentadores. Sólo permiten pensar que un pequeño número tienen etiología viral. De 1958 a 1968 se han publicado en la literatura varios estudios, pero ninguno, que sepamos, en Colombia. Entre los primeros Ramos Alvarez y Sabin (17), en Estados Unidos, aislaron 6 veces más virus Echo en el grupo con diarrea que en el control y no encontraron que los virus Polio, Coxsackie y Adenovirus se asociaron significativamente a ella.

Yow, en 1963 (13), en Houston, Estados Unidos, no encontró diferencia en la tasa de aislamiento de virus entre un grupo de niños con diarrea y uno de control. Guardiola (13), en 1964 en Puerto Rico, encontró virus en un 14.1% de niños con diarrea aguda y en 4.1% de los controles, siendo los más frecuentes Coxsackie y Echo. Ramos Alvarez y Olarte (19), en México en 1964, encontraron virus asociados a diarrea aguda en 23% y en el grupo control 6.6%, siendo los más importantes Echo y adenovirus. Núñez (20), en Venezuela, es quien más aislamientos ha obtenido: 52.9% de enterovirus en niños con diarrea aguda y 15.8% en los controles, destacándose Polio I, Echo 8 y adenovirus. En 1967, Connor (21), en Estados Unidos, presentó una revisión de 7 estudios publicados en 1958 a 1964 que en conjunto encontraron 14% de aislamiento de virus en niños con diarrea aguda y 10.5% en un grupo control. Ultimamente Moffet (12), 1968, encontró 23% en el grupo con diarrea aguda y 11% en el control siendo significativa la asociación de adenovirus con diarreas en niños de 4 a 9 meses y de Echo en menores de 4 meses. Como podemos ob-

servar la asociación de virus con diarrea varía de un lugar a otro, no siendo en general muy alta. Nuestros hallazgos no permiten ninguna conclusión sobre el papel de los virus en las diarreas.

Epidemiológicamente no hay duda de que la inmensa mayoría de las diarreas agudas del niño, llamadas también enfermedad diarreaica aguda, son de etiología infecciosa. Se conoce que el mayor reservorio es el hombre, excepto en algunos casos de *Salmonella* en que son los animales; tiene un período de incubación corto de 2 a 4 días; las infecciones inaparentes son comunes; hay una alta tasa de contagio entre los niños; no se confiere inmunidad con un solo ataque, requiriéndose repetidos episodios, lo cual sucede donde hay intenso contacto fecal-oral, tal como ocurre en condiciones de pobreza, deficiente higiene ambiental y personal y hacinamiento (22). Sin embargo, teniéndose en cuenta el porcentaje de portadores (grupo control) no se conoce la etiología de este síndrome sino en un 25% de los casos, como máximo, entre nosotros; y del 15% en regiones muy industrializadas. El fracaso de la teoría viral (23) en explicar el 75% restante, abre paso a nuevos replanteamientos. Un desequilibrio de la flora intestinal, debido a la adquisición de nuevas bacterias, no necesariamente enteropatógenas, a través de contactos, es uno de los más atrayentes y que requiere más investigación. (22)

## CONCLUSIONES

Parte de las diarreas agudas y leves de los niños en nuestro medio se asocian significativamente a *E. coli* enteropatógeno, *Salmonella* y *Shigella*. Las diarreas leves se asocian significativamente a *E. histolytica*. No encontramos asociación significativa de diarrea aguda o leve a los adenovirus y enterovirus.

## RESUMEN

Quinientos niños de un mes a 12 años de edad fueron estudiados para observar la frecuencia de bacterias enteropatógenas, parásitos y virus, de febrero de 1968 a diciembre de 1969. Doscientos siete pacientes tenían diarrea aguda que requirió hospitalización, 126 tenían diarrea moderada que fue tratada en la consulta externa y 167 eran niños sanos, controles.

La frecuencia de aislamiento de bacterias enteropatógenas en el grupo con diarrea aguda fue de 39.6% (*E. coli* enteropatógeno 22.2%,

Salmonella 9.6% y Shigella 3.6%). En el grupo con diarrea moderada fue de 44.8% (E. coli enteropatógeno 26.4%, Salmonella 8.0% y Shigella 3.2%). En el grupo control se aislaron menos bacterias enteropatógenas, 26.4% (E. coli enteropatógeno 14.4%, Salmonella 7.8% y Shigella sola 0.0%).

La *E. histolytica* se encontró más frecuentemente en el grupo con diarrea leve que en el grupo con diarrea aguda o el control. Para otros parásitos la diferencia entre los tres grupos no fue significativa. No encontramos ninguna asociación significativa de adenovirus o enterovirus con diarrea aguda o moderada.

### SYNOPSIS

A total of 500 children ranging in age from 1 month to 12 years were studied for frequency of enteropathogenic bacteria, parasites and viruses. (February 1968 to December 1969). Two hundred seven patients had diarrhea severe enough to require hospitalization, 126 patients had mild diarrhea which were treated in the outpatient department and 167 were healthy controls.

The frequency of isolation of enteropathogenic bacteria in the severe diarrhea group was 39.6% (E. coli 22.2%, Salmonella 9.6%, Shigella 3.6%). Enteropathogenic bacteria were isolated from 44.8% of the group with mild diarrhea (E. coli 26.4%, Salmonella 8.0%, Shigella 3.2%). Fewer enteropathogenic were isolated from the control group, 26.4% (E. coli 14.4%, Salmonella 7.8%, Shigella alone 0.0%).

*Entamoeba histolytica* was more prevalent among those with mild diarrhea than in the acute diarrhea or control group. The difference between groups were not significant for other parasites recorded. We did not find any significant association of Adeno or enteroviruses with either acute or mild diarrhea.

### AGRADECIMIENTO:

*Expresamos nuestro agradecimiento a las Técnicas de Laboratorio, señoritas Maruja Peldez, Elvira Ramírez, Luzmila Acevedo, María Inés Ochoa, Nancy Agudelo y a las señoras Mercedes Campuzano de Amézquita y María Cecilia Santamaría de Sánchez. Igualmente al señor Enrique Hernández S. y al personal médico y de enfermería del Hospital Infantil. Al Dr. Alvaro Dueñas L., del Laboratorio de Enterovirus, Facultad de Medicina de la Universidad del Valle, por su amable cooperación. Al Dr. William Mejía, de la Sección de Bioestadística, Escuela Nacional de Salud Pública, Medellín.*

## REFERENCIAS:

- 1 González O. G. y Londoño R. Infección intestinal del lactante. II Jornada Pediátrica Colombiana. Compilación de trabajos. Imprenta de la Universidad de Antioquia. Medellín. Pag. 375, 1952.
- 2 Albornoz C., Casas C. y col. Gastroenteritis en Bogota. III Jornada Pediátrica Colombiana. Pag. 82, 1955.
- 3 Murillo M. J. E. Enterobacterias patógenas en lactantes hasta los 6 meses. V Jornada Pediátrica Colombiana, Pag. 110, 1961.
- 4 Bustos A., Lengua M. y col. Etiología de la enteritis del lactante. Memorias VIII Congreso Colombiano de Pediatría. Pag. 59, 1967.
- 6 Ordway R. Nelson M. D. Diarrheal Disease and its control. Bull. Org. Mond. Santé Bull. Wed. Harth Org. 23: 73-101, 1960.
- 7 Control de las infecciones entéricas. Publicaciones Científicas No. 100. Organización Panamericana de la Salud. Junio 1964.
- 8 Mohadjer S. y Badalian R. Study of Diarrhea Disease in Iran. Ocurrance of Bacterial infection in pre-school children on the control of man. The Journal of tropical Medicine and Hygiene. 72: 265-270, 1969.
- 9 Robert W. Darter y col. Intensive Study of selection families for spread of enteric Pathogens. Public Health Reports. Vol. 77: No. 11.
- 10 Payne Fred. Escherichia coli Strains as Etiological agents of Diarrhea disease. Public Health Report. 75: 534-536, 1960.
- 11 Eichenwald H. F. McCracken G. H. Acute Diarrheal disease. The Medical Clinics of North America. 54: 443-543, 1970.
- 12 Moffet H. L. Epidemiology and Etiology of severe infantile Diarrhea. The Journ. of Ped. 72: 1-14, 1968.
- 13 Guardiola R. A. et col. Studies on Diarrheal Disease. The Journ. of Pediatrics: 81-91, 1964.
- 14 Franco R. G. y col. Enfermedad diarreaica aguda por amiba en lactantes. Memorias IX Congreso Colombiano de Pediatría. 2: 49-52, 1970.
- 15 Zuluaga H. y col. Incidencia de la parasitosis intestinal en lactantes. Antioquia Médica, 19: 605-616, 1969.
- 16 Melvin H. G. et al. Observation on etiology of diarrheal diseases in Arizona. American Journal of tropical Medicine and Hygiene 5: 342, 1960.
- 17 Ramos A. y Sabin A. B. Enteropathogenic viruses and bacteria. Role in summer diarrheal diseases of infancy and early childhood J.A.M.A. 167: 147-156, 1958.
- 18 Yow M. M. D. Enterovirus in infantile diarrhea. Amer. Jour. of Hyg. 77: 283-292, 1963.
- 19 Ramos A. y Olarte. Diarrheal diseases of children. M. American Journal of Diseases of children. 107: 218-231, 1964.
- 20 Muñoz M. y col. Investigaciones sobre enterovirus en Venezuela. Acta científica Venezolana. 16: 65-73, 1965.
- 21 Connor J. D. y et al. Infectiuos Diarrhea. The Pediatrics Clinics of North America. 14: 197-221, 1967.
- 22 Eichenwald H. F. y col. Acute diarrhea disease. The Medical Clinics or North America. 54: 443, 1970.
- 23 Cheever F. S. Viral agents in gastrointestinal disease. The Medical Clinics of North America. 5: 637, 1967.

# ESTUDIOS TERAPEUTICOS Y QUIMIOPROFILACTICOS CON LA DROGA ANTIAMIBIANA WIN - 13. 146

DR. HORACIO ZULUAGA	1
DR. DAVID BOTERO	2
SRTA. HERTA VELEZ	3
SRTA. AMANDA CASTAÑO	4

## INTRODUCCION

El problema médico y socio-económico que la amibiasis intestinal y sus complicaciones causan al pueblo colombiano es grave, según lo demuestran los siguientes hechos:

a) Las cifras de prevalencia de *Entamoeba histolytica*, reportadas por distintos investigadores y en diversas regiones del país son de las más altas conocidas en la literatura universal.

1926	Kofoid C. A. et al. (Santa Marta) (1)	53.7%
1958	Faust E. C. (Cali) (2)	40.3%
1958	Botero, D. et al. (Medellín) (3)	35.3%
1960	Duque O., et al. (Chocó) (4)	60.0%
1962	Restrepo M. (Amazonas) (5)	55.0%
1962	Duque J., Zuluaga H. (Sto. Domingo, Ant.) (6)	67.4%

b) Las manifestaciones clínicas de la amibiasis aguda en su forma disentérica son frecuentes en nuestro país y constituyen un pro-

- 1 Profesor de Parasitología.
- 2 Profesor Titular de Parasitología
- 3 Técnica de Laboratorio
- 4 Técnica de Laboratorio

Departamento de Microbiología y Parasitología. Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia.

blema médico muy importante. La amibiasis crónica, con síntomas intestinales, es aún más frecuente y aunque no presenta la severidad de la anterior, causa importantes molestias y es origen de gran cantidad de consultas médicas. La distribución de las formas clínicas encontradas entre nosotros (6), es como sigue: asintomáticas: 77%, crónicas: 17.2% y agudas: 5.8%.

c) Las complicaciones, todas consideradas de pronóstico grave, (perforación, absceso hepático y ameboma), son frecuentes según se deduce de los trabajos de Bravo (7), quien presentó un total de 122 casos de absceso hepático, estudiados durante 4 años, y del mismo autor y Duque (8), quienes presentaron 26 casos de ameboma. Córdoba y colaboradores (9), estudiaron la perforación intestinal amibiana como importante causa de muerte y Duque (10), estudió 220 casos de amibiasis fatal.

d) Las repercusiones económicas al disminuir la productividad y ocasionar gastos por tratamientos y servicios de salud son muy considerables en la amibiasis. Este aspecto, aunque difícil de valorar cuantitativamente, es importante por el elevado número de pacientes que padecen esta infección parasitaria.

Convencidos entonces de la importancia de esta parasitosis en nuestro país, hemos emprendido trabajos epidemiológicos y terapéuticos, ya que mientras más detalles se conozcan sobre determinada entidad patológica más fácil será su prevención y dominio.

Presentamos hoy una recopilación de nuestras experiencias con una droga anti-amibiana, el Win, 13.146 o Teclozán\*, empleando diferentes dosis en las distintas formas clínicas de la amibiasis intestinal y además en la profilaxis de esta entidad.

## MATERIAL Y METODOS

La droga utilizada es químicamente el Dicloroacetil-etoxietil-aminometilbenceno, un amebicida sintético que no contiene metales pesados. Posee alta actividad anti-amibiana *in vivo* e *in vitro* y muy baja toxicidad, por ser una substancia prácticamente insoluble en agua, que no se absorbe del intestino.

\* Falmonox (R), Winthrop.

Nuestras investigaciones con este fármaco comprenden un total de 856 pacientes. Como los estudios han sido realizados en épocas diferentes y con metodología distinta, los dividiremos en 4 grupos:

**GRUPO 1.** Formado por 126 pacientes con amibiasis intestinal comprobada. A cada paciente se le hizo una historia clínica, se anotó la sintomatología previa al tratamiento, así como la evolución de estos síntomas controlados diariamente, durante el período de estudio. El tratamiento se hizo igual para todos los pacientes sin tener en cuenta la edad, el peso, ni la forma clínica. Este consistió en 3 comprimidos de 100 mg. por día durante 10 días. Los controles parasitológicos se hicieron en los días 5 y 8 del tratamiento y un día después de terminado éste, usando métodos directos y de concentración por la técnica de Ritchie (11). Se usó el procedimiento de hacer los controles durante el tratamiento y un día después de terminar, con el fin de observar la actividad de la droga en diferentes días para evitar las reinfecciones que pudieron aparecer después de 48 horas de suspender la cura terapéutica.

**GRUPO II.** Como el experimento anterior nos demostró diferencia de efectividad en relación con la forma clínica de la enfermedad y se encontró muy buena tolerancia y ausencia de toxicidad de la droga, se estudió un grupo de 85 pacientes que presentaban *E. histolytica* en el examen coprológico, de los cuales 45 fueron clasificados clínicamente como agudos y 40 como crónicos, con el fin de establecer más claramente la actividad terapéutica en estas formas de amibiasis intestinal. En los casos agudos, el tratamiento consistió en administrar 300 mg. (3 tabletas de 100 mg.), 3 veces al día, por 5 días, para los mayores de 15 años de edad y 2 tabletas, 3 veces al día, durante el mismo tiempo, para los menores de esa edad. Los amibianos crónicos recibieron 3 comprimidos diarios por 5 días. A cada paciente se le hizo una historia clínica antes del tratamiento, se entrevistó después de éste para valorar la evolución de la sintomatología y se le hicieron 3 exámenes de materias fecales por métodos directos y por concentración, uno al terminar el medicamento y los otros dos a la una y dos semanas siguientes.

**GRUPO III.-** Quisimos probar la efectividad del medicamento cuando se administraba la dosis total de 1.5 a 3 gramos en un día, dosis que había utilizado con buenos resultados en tratamiento de 5 a 10 días, en amibianos crónicos. Tomamos 205 pacientes cuyas edades límites fueron 2 a 70 años los cuales procedían de dos comuni-

dades diferentes: 91 de un barrio de Medellín, en el cual se estudió la familia completa y 114 que requirieron los servicios médicos del Departamento de Microbiología y Parasitología. Las dosis empleadas fueron de 1.5 gm. en los menores de 12 años y 3 gm. en los mayores de 12 años. En 26 pacientes adultos se administró únicamente 1.5 gm. Se utilizaron comprimidos de 500 mg. cada uno para facilitar su ingestión. La droga se repartió en 3 tomas durante el día.

*GRUPO IV.* Pensando en el valor quimio-profiláctico del Win-13.146 en la amibiasis intestinal y su posible aplicación práctica como método de prevención, realizamos en el Hospital Mental de Antioquia el siguiente estudio: al personal de empleados de dicha Institución se ilustró sobre la importancia de la amibiasis intestinal y sus complicaciones y se les explicó ampliamente el experimento. Colaboraron espontáneamente 205 de ellos. Se tomaron 235 enfermos mentales hospitalizados en los pabellones de enfermedades crónicas, para asegurar su permanencia mientras durara la investigación.

A cada uno de los 440 pacientes se le realizó un estudio clínico y un estudio parasitológico consistente en 3 exámenes coprológicos, directos y por concentración, en días diferentes. Los casos positivos para *E. histolytica* recibieron 300 mg. diarios de la droga durante 10 días, pretendiendo llegar al 0% de infección amibiana. Estrictamente al azar, tanto los empleados como los pacientes, fueron divididos en 4 sub-grupos, así:

Sub-grupo 0 = Control, recibió placebo.

Sub-grupo 1 = Recibió 100 mgm. el día lunes.

Sub-grupo 2 = Recibió 100 mgm. los días lunes y miércoles.

Sub-grupo 3 = Recibió 100 mgm. los días lunes, miércoles y viernes.

La administración de la droga se hizo siempre por personal profesional y fue ingerida en su presencia durante los 6 meses de estudio.

Cada 3 semanas se recolectaron materias fecales para control parasitológico, las cuales fueron fijadas en la mezcla merthiolate-iodoformol (MIF) y luego se estudiaron según la técnica de Ritchie.

## RESULTADOS

*GRUPO I.* En el primer experimento los resultados fueron los siguientes:

A) Considerando como éxito del tratamiento los casos que fueron negativos para *E. histolytica* en los 3 controles, la curación fue de 76.3%. Valorando también como curados los pacientes que permanecieron positivos en el primer control practicado en la mitad del tratamiento, pero que se negativizaron en los dos últimos,, encontramos que la efectividad total de la droga fue de 79.5%. La diferencia entre estas cifras de sólo 3.2%, nos hace pensar que la ventaja de un tratamiento de 10 días es muy pequeña, comparada con el de 5 días. (Ver cuadro N° 1).

### CUADRO N° 1

#### TRATAMIENTO DE 126 CASOS CON WIN-13.146

##### GRUPO I

Dosis: 300 mg./día.

Duración: 10 días.

Efectividad General.

Duración del tratamiento	N° de casos		N° de casos	
	Curados	%	No curados	%
5 días	96	76.3	30	23.7
10 días	100	79.5	26	20.5

B) Encontramos que el 34.2% de los pacientes tratados no presentaba ningún síntoma o signo atribuible a la amibiasis intestinal. El 48.3% fueron clasificados como amibianos crónicos, con síntomas variados pero sin diarrea y el 17.5% fueron clasificados como casos agudos por presentar diarrea como síntoma constante, además del cortejo sintomático de la colitis.

Analizando el grupo de los fracasos con relación al cuadro clínico observamos como hecho muy importante que la mayoría de éstos se presentaron en los pacientes agudos: 36.3%. Los casos crónicos presentaron un porcentaje menor de fracasos: 26.2%, mientras que en los asintomáticos el tratamiento falló únicamente en el 4.6%. (Ver cuadro N° 2).

Merece también destacarse el hecho de que pacientes que presentaban trofozoitos en el examen coprológico, tuvieron un 27% de fracasos, mientras que en los que presentaban quistes la cifra de de 17.6%.

## CUADRO N° 2

### ESTUDIO DE 126 CASOS TRATADOS CON WIN-13.146 CASOS NO CURADOS

#### GRUPO I

Dosis: 300 mg./día.

Duración: 10 días.

Efectividad: según forma clínica.

N° de casos tratados	AGUDA		CRONICA		ASINTOMATICA	
	% no curados	N° de casos tratados	% no curados	N° de casos tratados	% no curados	N° de casos tratados
22	36.2	61	26.2	43	4.6	

C) La tolerancia de la droga fue muy buena. Sólo 10.4% presentaron síntomas transitorios que pudieron tener alguna relación con la administración del medicamento; el más común de ellos fue el dolor abdominal o acentuación del que ya existía.

*GRUPO II.* En el estudio de 45 casos agudos encontramos que sólo 19 obtuvieron curación, lo que representa un 42.2% de efectividad. La gran mayoría de los no curados anotaron mejoría clínica transitoria mientras tomaron la droga y pocos días después de terminada.

De los 40 pacientes crónicos tratados, 33 se curaron, o sea un 82.5%. (Ver cuadro N° 3). La tolerancia al medicamento fue muy buena, pues solo se observaron algunos casos de flatulencia.

## CUADRO N° 3

### TRATAMIENTO DE 85 CASOS DE AMIBIASIS AGUDA Y CRONICA CON WIN-13.146

#### GRUPO II

Dosis: 600 a 900 mg/día en agudos.

300 mg/día en crónicos.

Duración: 5 días.

Efectividad: según forma clínica.

Forma de Amibiasis	Dosis	N° de casos tratados	N° de casos curados	% de curación
Aguda	6 a 9 tabletas diarias por 5 días	45	19	42.2%
Crónica	3 tabletas al día por 5 días	40	33	82.5%

**GRUPO III.** En este grupo usamos la droga en dosis de un día, y la efectividad fue de un 76.9% de curación. Como en estudios anteriores volvimos a encontrar diferencias en la efectividad de acuerdo a la forma clínica. (Ver cuadro N° 4). En los casos agudos se obtuvo la mayoría de fracasos, mientras que en los clasificados como crónicos el éxito fue mejor y en los asintomáticos la efectividad fue muy superior. Al estudiar discriminadamente las distintas dosis según edad, se confirmó una vez más la relación de efectividad de la droga con el cuadro clínico de la amibiasis intestinal, favorable a las formas asintomáticas y crónicas. (Ver cuadro N° 5)

### CUADRO N° 4

#### TRATAMIENTO DE 205 CASOS CON WIN-13.146

##### GRUPO III

Dosis: 1.500 a 3.000 mg./día según edad.

Duración: 1 día.

Efectividad: según forma clínica.

Forma clínica	N° casos tratados	% efectividad
Aguda	32	56.2
Crónica	130	81.6
Asintomática	43	93.0

La dosis de 1.500 mgm. administrada a adultos mostró una efectividad muy similar a la de 3.000 mg. La tolerancia fue magnífica. En casos aislados se presentó meteorismo y dolor abdominal. En un caso hubo manifestación urticariforme, que no puede asegurarse haya sido debido a este tratamiento.

En el cuadro N° 6 se presenta un resumen comparado de los tres grupos tratados.

**GRUPO IV.** Los principales hallazgos cuando empleamos el Win-13.146, como droga profiláctica de la amibiasis intestinal, fueron:

A) Prevalencia inicial de *E. histolytica*, tanto en enfermos como en empleados de 43.5%. Discriminados fue de 40.8% y 46.3%, respectivamente.

CUADRO N° 5

TRATAMIENTO DE 205 CASOS CON WIN-13.146

GRUPO III.

Dosis: 1.500 a 3.000 mg.

Duración: 1 día.

Efectividad general, según forma clínica, dosis y edad.

Edad	Dosis en mlg.	Forma clínica	% de efectividad	%de efect. gen.
Menores 12	1.500	Aguda	59.9	83.6
		Crónica	88.5	
		Asintomática	91.6	
Mayores 12	1.500	Aguda	80.0	76.2
		Crónica	74.3	
		Asintomática	100.0	
	3.000	Aguda	25.0	76.9
		Crónica	73.8	
		Asintomática	94.1	

B) La distribución de las formas clínicas encontradas antes del tratamiento se expresa en el cuadro N° 7.

C) La efectividad de la droga en ambos grupos se observa en los cuadros Nos. 8 y 9, de las cuales puede concluirse que en los pacientes que no recibieron droga profiláctica durante los 6 meses, la prevalencia de *E. histolytica* a pesar del tratamiento, volvió a ser igual o superior al final del estudio. El grupo que recibió una tableta semanal sólo mostró una disminución leve del porcentaje de positividad, mientras que los grupos que recibieron 2 comprimidos por semana mostraron una gran disminución de la amibiasis, tanto en las personas hospitalizadas (de 45.7% a 8.4%) como en el personal al servicio de la Institución (de 66% a 11.6%). En los pacientes que recibieron 3 tabletas semanales se obtuvieron resultados similares a los del grupo anterior. En ellos la prevalencia disminuyó de 38.4% al 1.5% en los enfermos mentales y de 46.9% a 2% en los empleados. Debemos destacar que las diferencias observadas en la prevalencia de amibiasis al comienzo y al final del estudio, en los grupos que recibieron 2 y 3 tabletas semanales, son estadísticamente significativas, al compararlas con los que no recibieron droga o solamente un comprimido.

## CUADRO Nº 6

### COMPARACION DE LOS TRES GRUPOS TRATADOS CON WIN-13.146

Grupos	Casos	Dosis mg/día	Duración	Controles Días después de inic. el tratam.	Métodos	Clasificación Clínica	% Curación	Tolerancia
I	126	300	10 días	5º, 8º, 11º	Directo y Ritchie	22 agudos 61 crónicos 43 asintomáticos	63.7 73.8 95.4	BUENA
II	85	600 a 900 agudos 300 crónicos	5 días	6º, 13º, 20º	Directo y Ritchie	45 agudos 40 crónicos	42.2 82.5	BUENA
III	205	1.500 menores 12 años 1.500 a 3.000 mayores 12 a.	1 días	3º, 4º, 5º	Directo y Ritchie	32 agudos 130 crónicos 43 asintomáticos	56.2 81.6 93.0	BUENA

## CUADRO N° 7

### CLASIFICACION CLINICA DE LOS PACIENTES AMIBIANOS DEL HOSPITAL MENTAL

#### GRUPO IV

Grupo	Asintomáticos	Crónicos	Agudos
Empleados	82.5%	14.5%	3%
Enfermos mentales	67.2%	24.3%	8.5%

D) La tolerancia a la droga fue muy buena. Unicamente se observó como efecto secundario la aparición de meteorismo en un 14% de los casos, sin que hubiese necesidad de suspender el tratamiento.

#### COMENTARIOS

Nuestra experiencia con el grupo I fue publicada previamente (12), así como la del grupo IV (13), pero deseamos presentarla de nuevo, de manera resumida, con el fin de mostrar una visión global de nuestras investigaciones y poder compararlas con los estudios no publicados que corresponden a los grupos II y III.

Todas nuestras investigaciones mostraron siempre una mayor actividad anti-amibiana en los casos asintomáticos y en los crónicos, que en las formas de amibiasis aguda. Estos resultados son lógicos, si se recuerda que la droga utilizada no es absorbida y por consiguiente no puede actuar por vía sanguínea contra las amibas que se encuentran en el interior del tejido. Es por consiguiente aceptado que esta droga no tiene acción tampoco en las amibiasis extraintestinales.

Los porcentajes de curación obtenidos por nosotros en amibiasis crónicas o asintomáticas, varían entre 73 y 95%, cifras que podemos considerar muy buenas. Estos resultados son muy similares en los casos tratados durante un día, 5 días o 10 días con un total de 1.500 mg. Las diferencias encontradas al usar esta cantidad total y 3.000 mg., no son considerables, por lo cual podemos recomendar la primera dosis como efectiva. Nuestras investigaciones previas con otras drogas antimibianas han sido las siguientes:

CUADRO N° 8

COMPARACION DE LA PREVALENCIA DE *E. HISTOLYTICA*, AL INICIAR EL ESTUDIO Y SEIS MESES DESPUES DEL TRATAMIENTO QUIMIOPROFILACTICO CON WIN-13.146 EN 235 ENFERMOS MENTALES

GRUPO IV

Grupos	N° casos	Porcentaje prevalencia <i>E. histolytica</i> inicial	TRATAMIENTO	Profilaxis comprimidos por semana	Porcentaje prevalencia <i>E. histolytica</i> 6 meses después	Valor de "Z"
0	55	40.0	300 mgs. diarios por 10 días a los casos positivos para <i>E. histolytica</i>	No recibe droga	40.0	—
1	56	39.3		1	30.3	1.0
2	59	45.7		2	8.4	5.04+
3	65	38.4		3	1.5	5.9+

+ Tiene significancia estadística.  
Prevalencia en todo el grupo 40.8%.

CUADRO Nº 9

COMPARACION DE LA PREVALENCIA DE *E. HISTOLYTICA*, AL INICIAR EL ESTUDIO Y SEIS MESES DESPUES DEL TRATAMIENTO QUIMIOPROFILACTICO CON WIN-13.146 EN 205 EMPLEADOS DEL HOSPITAL MENTAL DE ANTIOQUIA

GRUPO IV

Grupos	Nº casos	Porcentaje prevalencia <i>E. histolytica</i> inicial	TRATAMIENTO	Profilaxis comprimidos por semana	Porcentaje prevalencia <i>E. histolytica</i> 6 meses después	Valor de "Z"
0	51	29.1	300 mgs. diarios por 10 días a los casos positivos para <i>E. histolytica</i>	No recibe droga	40.0	1.2
1	54	42.5		1	40.6	0.20
2	51	66.0		2	11.6	6.8+
3	49	46.9		3	2.0	6.0+

+ Tiene significancia estadística.  
Prevalencia en todo el grupo 46.3%.

a) Con Furoato de entamida realizamos investigaciones en un total de 236 pacientes. Los porcentajes de curación de amibianos crónicos o asintomáticos variaron entre 52 y 85%. La tolerancia a este medicamento fue buena (14, 15, 16).

b) Con paromomicina se trataron y controlaron con exámenes parasitológicos 121 personas asintomáticas portadoras de *E. histolytica*, en las cuales las cifras de curación variaron entre 90 y 95%. Aunque la efectividad fue muy buena, la gran intolerancia y el alto costo del medicamento nos hicieron presentar esta droga como no recomendable en el tratamiento de esas formas de amibiasis intestinal (17).

c) En 109 casos de amibiasis intestinal, predominantemente crónica o asintomática, utilizamos clorhidroquinoleína, con curaciones que variaron entre 49 y 92%, según el número de exámenes parasitológicos realizados y el grupo de amibianos tratados (18) Este medicamento fue bien tolerado.

Las experiencias y publicaciones de diferentes autores con el Win-13.146 coinciden con las nuestras en términos generales. Las publicaciones más recientes (19, 20), en las que la dosis total se administra en 1 a 3 días, han mostrado también eficacia similar a la encontrada por nosotros.

El ensayo del Win-13.146 como profiláctico en amibiasis intestinal demostró muy buenos resultados. Este procedimiento preventivo tiene especial interés si se considera que las medidas tradicionales de higiene personal y saneamiento ambiental no son siempre realizables en comunidades pobres y sin educación. En estas circunstancias el suministro periódico de un anti-amibiano, como el estudiado por nosotros, bien sea tomado directamente o mezclado a un alimento básico, podría mantener baja la prevalencia de esta parasitosis en comunidades en las cuales es endémica. Este procedimiento tendría aplicaciones en enfermos mentales, en viajeros a zonas endémicas, en casos de epidemia y cuando la prevención de la amibiasis intestinal en zonas tropicales no sea posible por otros métodos. Los resultados quimioprofilácticos presentados en este artículo, pueden considerarse similares a los obtenidos por uno de nosotros (D. B.), en un estudio realizado en una comunidad abierta, durante un año, usando un anti-amibiano similar, el etilclordifene o etofamide (21). Consideramos que el creciente enfoque quimioprofiláctico de las parasitosis intestinales abre un gran campo desconocido previamente. Los tratamientos en masa realizados para helmintiasis, podrían también aplicarse a la ami-

biasis, siempre que se cuente con drogas apropiadas. Los estudios de nuevos medicamentos antiparasitarios están justificados, buscando la meta ideal de drogas de acción antiparasitaria múltiple, muy bien toleradas, de bajo costo y sin ninguna toxicidad. Las experiencias presentadas en este trabajo son una contribución y un avance en el mejoramiento del tratamiento y prevención de la amibiasis.

## RESUMEN

El presente trabajo es la recopilación de nuestras experiencias realizadas entre 1965 y 1970 con la droga antiamebiana Win-13.146 o Teclozán (Falmonox) (R), en el tratamiento y prevención de amibiasis intestinal. Los estudios comprenden un total de 856 pacientes, estudiados en 4 etapas diferentes de investigación. El grupo I comprendió 126 casos tratados por 10 días con 300 mgs diarios, con una curación de 73 a 95% de los pacientes crónicos o asintomáticos. El grupo II de 85 pacientes, comprendió principalmente el tratamiento de amibiasis aguda, con dosis diaria 2 a 3 veces mayor que en el primer grupo, pero durante 5 días. Los resultados en estos pacientes agudos fueron deficientes, pues sólo alcanzaron a curación del 42.2%. Los resultados en los casos crónicos fueron tan buenos como en el grupo anterior, aunque el tiempo de tratamiento se redujo a la mitad. El grupo III, de 205 casos, se hizo con el fin de observar si las dosis totales efectivas, suministradas a los dos grupos anteriores, podrían ser eficaces si se daban en un solo día. El resultado fue positivo pues la curación en los casos crónicos o asintomáticos fue de 81 a 93%.

La conclusión general de estas investigaciones es que el uso de Win-13.146 está recomendado en amibiasis intestinal crónica o en portadores asintomáticos, en dosis totales de 1.500 a 3.000 mgs. suministrados entre 1 y 5 días.

El grupo IV comprendió 440 personas en un estudio preventivo, en el cual se comprobó que la dosis de 200 a 300 mgs. semanales son efectivas como quimioprofiláctico de la amibiasis intestinal.

La droga fue siempre bien tolerada, pues solamente se presentaron pocos casos con flatulencia o dolor abdominal. No se observaron manifestaciones tóxicas.

## S Y N O P S I S

This paper deals with several clinical trials with the antiamebic drug Win-13.146, Teclozán (Falmonox) (R), performed in four diffe-

rent stages from 1956 to 1970, involving a total of 856 patients. Group I includes 126 cases treated for 10 days with a daily dose of 300 mg. The cure rate varied from 73 to 95% in chronic or asymptomatic patients. Group II involved 85 patients, mainly acute cases, in which the administered daily dose was twice or three times larger than the dose given to the first group, during a period of five days. The cure rate was only 42.2%. In chronic cases treated similarly to group I, but during five days, the results were good. Group III was studied with the interest of observing if the proved effective total dose of 1.500 to 3.000 mg., given in one day was as effective as when that dose was administered 5 or 10 days; this study involved 205 cases; the cure rate was from 81 to 93% in chronic and asymptomatic patients.

The general conclusion from these studies is that Win-13.146 is effective for the treatment of chronic intestinal amebiasis or asymptomatic carriers, at the total dose of 1.500 to 3.000 mg. given during one to five days.

Group IV was studied from the chemoprophylactic point of view. Different dose schedules were tried in the 440 cases that formed this group. It was found that 200 to 300 mg. weekly were effective to prevent the infection with *E. histolytica*.

The drug was well tolerated, only few cases had flatulence or abdominal pain. There were no toxic manifestations.

#### REFERENCIAS:

- 1 Kofoid, C. A., Swesy, O. and Bayers, S. M. A report and an investigation of intestinal protozoan infection at Santa Marta, Colombia, in the Hospital of the United Fruit Co., with special reference to the incidence of Amoebiasis. United Fruit Co. Med. Dept. 14th. Annual Report, 140-153, 1926.
- 2 Faust, E. C. Parasitologic survey in Cali, Departamento del Valle, Colombia. Am. J. Trop. Med. & Hyg. 7: 4-15, 1958.
- 3 Botero, D. López, F. Cano, H. y Vélez, G. Amibiasis y Parasitosis Intestinal en el Hospital Mental de Antioquia, Antioquia Médica 8: 431-438, 1958.
- 4 Duque, O., Arcila, G. y Zuluaga, H. Estudio comparativo de la infección por *Entamoeba histolytica* y otros parásitos intestinales en Indios y Blancos del Chocó. Antioquia Médica 9: 365-385, 1959.
- 5 Restrepo, M. Estudio Parasitológico de una región del Amazonas Colombiano. Antioquia Médica 12: 462-484, 1962.
- 6 Duque, J. y Zuluaga, H. Estudio de Amibiasis y otras Parasitosis Intestinales en relación con el medio familiar y socio-económico en Santo Domingo (Antioquia). Antioquia Médica 12: 243-322, 1962.
- 7 Bravo, C. Absceso Hepático. Estudio de 122 casos comprobados.
  1. Presentación de 100 casos en adultos. Antioquia Médica 14: 681-722, 1964.
  2. Presentación de 22 casos en niños. Antioquia Médica 15: 427-448, 1965.

- 8 Bravo, C. y Duque, O. Ameboma. *Antioquia Médica* 15: 301-302, 1965.
- 9 Córdoba, R., Duque, O., Londoño, R. y Vásquez, C. Perforación Intestinal amibiana en la infancia. *Anotaciones Pediátricas* (21): 239-256, 1959.
- 10 Duque, O. Amibiasis Fatal en Colombia. *Antioquia Médica* 18: 783-808, 1968.
- 11 Ritchie, L. S. An ether sedimentation techninc for routine stool examination. *Bull. U. S. Army Med. Dept.* 8: 326, 1948.
- 12 Botero, D., Zuluaga, H. y Peláez, M. El Win-13.146 en el tratamiento de la amibiasis intestinal. *Antioquia Médica* 15: 673-680, 1965.
- 13 Zuluaga, H. Quimioprofilaxis de la amibiasis intestinal con Win-13.146. *Tribuna Médica* 33: 241-245, 1969.
- 14 Botero, D. Tratamiento de la amibiasis intestinal con Furoato de Entamide. *Antioquia Médica* 12: 43-51, 1962.
- 15 Botero, D. Treatment of intestinal amoebiasis with Entamide furoate. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. & Hyg.* 58: 419-421, 1964.
- 16 Botero, D. Treatment of intestinal amoebiasis with Diloxanide furoate, Tetracycline and Chloroquine. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. & Hyg.* 61: 769-773, 1967.
- 17 Botero, D., Rojas, W. y Vélez, I. Tratamiento de la amibiasis intestinal crónica con Paromomicina. *Antioquia Médica* 12: 423-438, 1962.
- 18 Zuluaga, H., Botero, D., Restrepo, M. y Peláez, M. Tratamiento de la amibiasis intestinal con clorohidroxiquinoleina. *Antioquia Médica* 16: 233-241, 1966.
- 19 Daher, H. Amebiase intestinal. Terapéutica de duracao reducida como Teclozán. *O. Hospital* 75: 879-884, 1969.
- 20 Huggins, D. Tratamiento intensivo de amibiase intestinal crónica. *O. Hospital* 75: 1.035-1.039, 1969.
- 21 Botero, D., Rojas, W., Hoyos, D., Sánchez, M. H. Estudio epidemiológico, terapéutico y quimioprofiláctico de amibiasis intestinal en el Municipio de Apartadó. *Antioquia Médica* 21: 217-227, 1971.

## RECUPERACION FUNCIONAL DE MIEMBROS REIMPLANTADOS

DR. MARCO A. RAMIREZ Z. \*  
DR. JOSE MARCOS DUQUE G. \*\*  
DR. LEON HERNANDEZ G. \*\*\*  
DR. ALVARO LONDOÑO M. \*

### INTRODUCCION

Cada vez son más frecuentes los intentos de reimplantación de miembros amputados totalmente, esto se debe al mayor conocimiento adquirido sobre este tipo de intervención y a los magníficos resultados funcionales que han mostrado los pacientes reportados por los diferentes autores, sin embargo, los fracasos operatorios son comunes.

Entre nosotros predomina como agente causante el machete que es un elemento de trabajo del agricultor, pero en los países de mayor desarrollo industrial ocurre generalmente en accidentes de trabajo o de tránsito.

Las prótesis han sido consideradas como una solución adecuada en estos casos pero a pesar de su perfección no se logra que el paciente se reintegre física y psicológicamente a la sociedad y a su trabajo.

Los primeros estudios experimentales fueron realizados por Höpner (1) en 1903, quien observó una alta incidencia de trombosis y

---

\* Departamento de Cirugía. Servicio de Cirugía Plástica. Hospital Universitario San Vicente de Paúl.

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

\*\*\* Jefe de Servicio de Cirugía Plástica. Hospital Universitario San Vicente de Paúl, Medellín, Colombia, S. A.

gangrena de la extremidad, Carrel y Guthrie (2), continuaron sus estudios y desarrollaron una técnica de anastomosis arterial utilizando acopladores metálicos.

Lapchinsky (3), en 1954 y Snyder (4), en 1960, obtuvieron resultados satisfactorios con miembros conservados 25 horas a baja temperatura y con circulación artificial.

El primer reimplante exitoso en humanos fue reportado por Malt (5), en Boston, U. S. A., en 1964, posteriormente fueron publicados otros casos por Chen Chun Wey, en 1965 (6), Ramírez, Duque y col. (7) y Takayuri (8), en 1967.

## MATERIAL Y METODO

*Conducta Preoperatoria:* Las medidas iniciales más importantes son: descartar lesiones de órganos vitales, mejorar el estado general del paciente y conservar el miembro en hielo. La evaluación debe ser muy cuidadosa y no se correrá el riesgo de practicar una intervención tan compleja si la vida está en peligro.

Lo ideal es que sean óptimas las condiciones locales del segmento seccionado, son factores negativos:

- a) Un tiempo de isquemia muy prolongado.
- b) Aplicación de torniquete por largos períodos.
- c) Machacamiento de tejidos y pérdidas de substancia tanto en el muñón como en la extremidad.
- d) Contaminación con tierra, cuerpos extraños, aceites, etc.

La hemorragia fue controlada preferiblemente por medio de ligaduras de los vasos sanguíneos de mayor calibre y no por torniquetes que generalmente son mal controlados, lo que puede llegar a determinar la gangrena.

Las extremidades fueron remitidas al hospital conservadas en hielo de acuerdo con una circular enviada a los médicos de las diferentes poblaciones de Antioquia, con las indicaciones a seguir tanto con el paciente como con el miembro seccionado.

Se inicia la aplicación de antibióticos generalmente penicilina cristalina y estreptomycin, antitoxina tetánica y analgésicos.

Debe tomarse control radiológico para descartar fracturas proximales o distales al nivel de amputación lo cual debe ser tenido en cuenta para el enclavijamiento.

No hemos practicado arteriografía preoperatoria con el fin de evitar lesiones endoteliales que puedan predisponer a la trombosis.

Preservación de la extremidad cercenada: Shaw (9), afirma que el rigor mortis aparece 4 a 10 horas después de la detención de la circulación, Scully and Hughs (10), en un estudio llevado a cabo durante la guerra de Corea, observaron que el músculo puede recuperar la función después de períodos de isquemia de 12 horas.

Hamel (11), determinó isquemia por medio de torniquete durante 5 horas a extremidades de perros y encontró un 70% de mortalidad causada por toxicosis, al repetir el experimento aplicando hipotermia no observó mortalidad y concluye que el beneficio local del enfriamiento consiste en la reducción del edema, el daño muscular y nervioso.

Lapchinsky, al reimplantar en perros, miembros conservados a baja temperatura durante 25 horas apreció un fenómeno tóxico similar al ocurrido en el estudio anterior que conducía generalmente a su muerte, si se presentaba trombosis y cesaba la corriente sanguínea mejoraba el estado general, sobreviviendo. Anota el autor, que posiblemente la sustancia tóxica se produce durante la anoxia por un metabolismo alterado o por autólisis, por lo tanto además del enfriamiento utilizó circulación artificial con solución de Ringer y Heparina, logrando varias reimplantaciones exitosas. Snyder, obtuvo iguales resultados empleando una técnica semejante y afirma que la extremidad puede conservarse en estas condiciones por un tiempo indefinido si el P. H. metabólicos y electrolitos son mantenidos en balance.

El contacto directo con el hielo puede determinar una injuria similar al Frobite, para evitarla se protege el miembro con compresas estériles y una bolsa de polietileno y el hielo se conserva por un tiempo mayor con aserrín o sal.

*Técnica operatoria:* Por tratarse de una intervención con un promedio de duración de 5 horas se administró anestesia general a todos los pacientes y aplicando torniquete solamente durante el lavado, debridamiento e identificación de los diferentes elementos. Con el fin de facilitar la evaluación de la coloración de la piel y de las uñas en el postoperatorio utilizamos antisépticos incoloros, debridando después

cuidadosamente los tejidos necrosados y acortando el cúbito y el radio de 1 a 2 cms., para facilitar la sutura de las estructuras vasculares, nerviosas y tendinosas.

Una vez vencido el espasmo puntiforme de los extremos arteriales proximales por medio de dilataciones con una pinza hemostática, se extraen los coágulos en forma minuciosa y se introduce una sonda de polietileno en las arterias cubital y radial, lavándose profusamente el árbol vascular con una solución de liquemine en Ringer al 10% hasta que el líquido salga claro por las venas. A continuación y con el fin de dar estabilidad al miembro se enclavijan el cúbito y el radio con varillas de Steiman o de Puy, si la amputación ocurrió en el carpo se inmoviliza con clavos de Kirschner y sutura de la cápsula articular.

Luego son liberados los vasos sanguíneos proximalmente 2 o 3 cms. y eliminada la adventicia, clamps vasculares sólo se usaron para las arterias y presión digital para las venas, en esta forma no se lesiona la pared y se previene la trombosis de estas delicadas estructuras. En dos pacientes que tuvieron un período de separación de la extremidad muy prolognado unimos primero una arteria, en los restantes como recomienda Malt, una vena. El autor anterior dice que al restaurar la continuidad venosa inicialmente se evitan pérdidas considerables de sangre y el peligro de trombosis que puede presentarse al aplicar un clamps sobre una arteria ya reparada. Debe anastomarse un número mayor de venas que de arterias para asegurar una circulación de retorno más rápida limitándose así el edema, la rafia fue efectuada con puntos separados y el material de sutura usado seda arterial 6.0 o 7.0.

En ninguno de los casos hubo pérdidas de tejido arterial o venoso, cuando ocurre, Jacobson (12), recomienda su reemplazo por ante-injerto venoso que se puede obtener en cantidad suficiente de la safena externa. Una perfecta hemostasia debe realizarse.

Las suturas nerviosas, musculares o tendinosas están indicadas en estos pacientes en forma primaria, en estas condiciones son más fáciles de identificar y realizar por el acortamiento óseo llevado a cabo, además si no funcionan no ocurre la retracción facilitando así una segunda intervención.

Boyes (13), afirma que la sutura inmediata en condiciones ideales brinda los mejores resultados, Shaw, también es partidario de este pro-

cedimiento y recomienda verificar la reparación secundaria cuando el período de isquemia sea muy prolongado, el tiempo operatorio amenace la vida del paciente y si está en shock. Debe hacerse la rafia de los nervios cubital, radial y mediano uniendo perfectamente el perineuro y evitando la rotación, lo anterior es facilitado por la disposición fascicular y los vasos perineurales; según Boyes, la regeneración nerviosa es directamente proporcional a la ejecución correcta de estas normas.

A continuación afrontamos los tendones flexores y extensores de la muñeca y del dedo pulgar y los flexores profundos de los 4 últimos dedos previa eliminación de los flexores superficiales, los tendones extensores digitales no los unimos porque funcionan por tenodesis.

Finalmente se practicó fasciotomía, sección del ligamento del carpo y pequeñas incisiones en el dorso de la mano con el fin de limitar el edema, con el mismo propósito fueron aplicadas escasas suturas en la piel. La mano fue inmovilizada con férula de yeso en posición funcional.

*Pos-operatorio:* En los primeros 5 pacientes iniciamos la administración de Heparina al lograrse la circulación de la extremidad y la continuamos durante una semana cuando se cambia por Warfarina sódica. En los dos últimos utilizamos anticoagulantes solamente en el lavado del árbol vascular como lo recomienda Kleinert (14), Seidemberg (15), anota que estas drogas suelen ser útiles pero que lo básico es una anastomosis perfecta.

Los estudios de función vascular realizados a nuestro primer paciente revelaron la presencia de hipertonia del simpático distal con la consiguiente disminución del flujo sanguíneo a la extremidad, por lo tanto en todos los casos administramos vasodilatadores del tipo Clorhidrato de Nylidrin (Arlidin). En estas condiciones Schumaker (16), aconseja bloqueo con procaina, infiltración alcohólica o denervación del simpático. Tampoco debe aplicarse calor local debido que puede determinar gangrena, ni algún método de refrigeración que agravaría el vaso espasmo. Siecker (17), recomienda la cámara hiperbárica cuando el flujo circulatorio se encuentre francamente disminuido pero no cuando esté interrumpido, pues la sangre circulante es necesaria para el transporte del oxígeno y agrega que en estas condiciones se prolonga la viabilidad tisular hasta cuando los nuevos capilares pueden crecer e hipertrofiarse.

Los antibióticos fueron continuados, en el caso de presentarse infección debe hacerse cultivo y antibiograma.

Debido al efecto comprensivo del edema y no obstante las medidas tomadas durante el acto quirúrgico son complementadas con la administración de quimotripsina (Quimar, Duazin) y elevación de la extremidad.

En tres pacientes quedó una zona cruenta a nivel de la fasciotomía y fue necesario cubrir a finales de la segunda semana con injerto dermo-epidérmico parcial.

En la tercera semana fueron iniciados los movimientos pasivos de los dedos y en la cuarta los activos, el tiempo promedio de asistencia a fisioterapia ha sido solamente de tres meses.

El paciente no debe fumar por el efecto vasoconstructor periférico ocasionado por la nicotina, que determina una franca disminución del aporte sanguíneo a la mano. (18)

*Complicaciones:* Edema: Ha sido la complicación más frecuente, su intensidad aumentó gradualmente hacia el tercero o cuarto día y luego fue disminuyendo, persistiendo en estas condiciones por dos o tres semanas. Elken (19), observó que el edema conduce al shock, aumenta la mortalidad y causa tensión de los tejidos, dicha tensión dificulta la circulación de retorno lo cual contribuye a su vez a acentuar el edema. Como complicación tardía del edema y las pequeñas sufusiones sanguíneas observamos en dos pacientes una fibrosis intensa que englobaba los tendones limitando el movimiento.

*Shock:* Se presentó en dos casos y precisamente en ellos ocurrió trombosis arterial y venosa con gangrena de la extremidad al 7º y 11º día respectivamente, en el primero sucedió minutos después de lograda la unión vascular como lo reporta Eiken. El mismo autor considera al shock como el fenómeno más llamativo encontrado en su trabajo experimental y lo atribuye al volumen sanguíneo que pasa a la extremidad, al plasma perdido en ella, al aglutinamiento de los hematíes en los pequeños vasos distales y a la liberación de metabolitos de la extremidad suturada.

*Hemorragia:* Ocurrió en dos casos posiblemente como consecuencia de una hemostasia deficiente o por el uso de los anticoagulantes.

*Trombosis:* Se presentó en dos pacientes, en el primero el edema y el hematoma comprimieron el árbol vascular, en el segundo posi-

blemente fue precipitada por la infección. Sauvage (20), anota que la trombosis resulta de la turbulencia de la corriente sanguínea y de la alteración de la polaridad eléctrica de la íntima. La hipotensión y la lentitud circulatoria son factores coadyuvantes.

Gangrena: Ocurrió en los dos pacientes que presentaron trombosis arterial y venosa.

## PRESENTACION DE CASOS

*Caso 1).* Hombre de 17 años, agricultor. El 17 de enero de 1965, sufrió amputación prácticamente total de la mano izquierda a nivel de la muñeca quedando unida al antebrazo en el lado radial por dos cms. de piel y la rama arterial colateral externa del pulgar. La herida fue causada con machete.

Bajo anestesia general fue reimplantada la extremidad suturándose tres venas superficiales y la arteria radial, la cubital no, pues presentaba un diámetro muy pequeño, además fasciotomía, sección del ligamento del carpo y pequeñas incisiones en el dorso de la mano. El tiempo total de isquemia fue de 9 horas. En esta como en las demás intervenciones realizadas hasta el momento observamos la recuperación de la temperatura pocos minutos después de finalizada la cirugía y aumento progresivo hasta sostenerse durante la primera semana a un nivel mayor que la otra mano. Tres meses después fueron aplicados injertos tendinosos en el plano flexor de los dedos y se suturaron los nervios cubital, radial y mediano.

La temperatura de la mano fue normal durante dos meses cuando fue disminuyendo paulatinamente, los estudios vasculares (pletismografía digital, flujo sanguíneo y temperatura cutánea), revelaron la presencia de hipertomía del simpático distal por lo cual fue necesario practicarle simpaticectomía dorsal izquierda de 2º, 3º y 4º ganglios al décimo mes, normalizándose así la temperatura.

El paciente actualmente continúa trabajando como agricultor, puede flejar la muñeca 30º y la extiende 10º, la extensión de los dedos es de 90% y la flexión permite que los pulpejos queden a 3 cms. de la palma de la mano, además hace la pinza entre los dedos pulgar e índice. La sudoración de la mano está presente como lo demuestra el test positivo de la ninhidrina; los estudios electromiográficos de las regiones tenar e hipotenar señalan una magnífica regeneración.

ración de los nervios mediano y cubital. Los controles radiológicos muestran estructuras óseas de aspecto normal.

*Caso 2):* Paciente de 33 años, agricultor. Hace 9 años sufrió amputación del brazo izquierdo con machete y el 5 de septiembre de 1965 del antebrazo derecho a nivel del tercio inferior (fig. 1), con igual arma. Bajo anestesia general fue reimplantado el antebrazo suturándose los diversos elementos, el tiempo total de isquemia fue de 10 horas.

El paciente actualmente continúa laborando como agricultor y se encuentra notablemente recuperado: la pronación y supinación del antebrazo y de la mano están presentes, la flexión y extensión de la muñeca son prácticamente normales. Puede realizar la pinza entre los dedos pulgar, índice y medio (fig. 2) y abducir el pulgar 80°, fleja los últimos dedos a expensas de los flexores superficiales y los pulpejos alcanzan hasta 2 cms. de la palma excepto el dedo meñique que queda a 4 cms., la extensión de los dedos es de 90° (fig. 3). La discriminación de los dos puntos de Weber es de 18 mms. y el test de la moneda de Seddon es positivo. La electromiografía de los músculos tenares e hipotenares muestran durante la relajación el silencio muscular normal, es decir, no existe actividad eléctrica espontánea y durante la contracción voluntaria potenciales cuyo voltaje, duración, forma y frecuencia están dentro de los límites normales produciendo un patrón de interferencia normal (fig. 4). El test de la ninhidrina es positivo lo que demuestra la regeneración del simpático (fig. 5). Tanto el pulso radial como el cubital están presentes y la temperatura de la mano es normal como lo comprueban los estudios vasculares; la consolidación ósea tanto de la fractura del cúbito como las que presentó el radio ocurrió a los 6 meses (fig 6).

*Caso 3):* Hombre de 20 años, obrero. El 15 de octubre de 1965 sufrió con una máquina brilladora amputación de la mano izquierda que quedó solamente unida al antebrazo por 2 cms. de piel y una vena. La intervención realizada fue similar a la anterior excepto la sutura de la arteria cubital por presentar un diámetro muy pequeño, el intervalo de separación de la extremidad fue de 5 horas.

El paciente ha continuado trabajando como mecánico y presenta extensión y flexión de la muñeca 10°, la extensión de los dedos es de 80% y los fleja hasta quedar el pulpejo a 3 cms. de la palma de la mano. Las regiones tenar e hipotenar tienen consistencia normal lo mismo que los músculos interóseos y la sudoración está presente lo



Figura 1



Figura 2



Figura 3

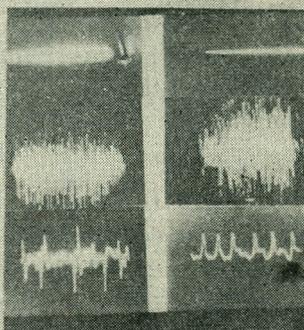
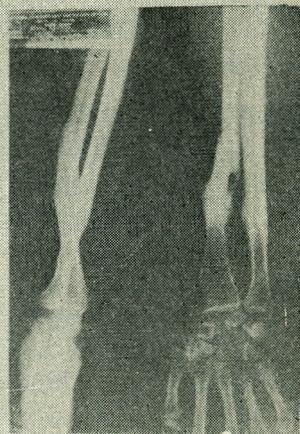


Figura 4



Caso 2 - Fig. N° 1) Obsérvese el muñón del brazo izquierdo y la amputación del antebrazo derecho.

Fig. N° 2) Realización de la pinza entre los 3 primeros dedos, 5 años después.

Fig. N° 3) Extensión de los dedos, 5 años después.

Fig. N° 4). Electromiografía. Nervio cubital lado izquierdo, nervio mediano lado derecho. Trazo superior (relajación muscular). Trazo medio (contracción muscular, barrido lento). Trazo inferior (contracción muscular, barrido rápido).

Fig. N° 5) Test de la Ninhidrina positivo, 5 años después de la reimplantación.

Fig. 6) Se observa la consolidación ósea del cúbito y del radio ocurrida al 6º mes.

cual es comprobado por el test de la ninhidrina positivo. La electromiografía de músculos inervados por el cubital y mediano muestra signos evidentes de regeneración; la radiografía de la mano es de aspecto normal.

*Caso 4):* Hombre de 30 años, agricultor. El 29 de noviembre de 1965 al ser herido con machete presentó amputación total de la mano izquierda a nivel de la muñeca (fig. 7), la intervención practicada fue exactamente igual a la anterior siendo el tiempo de isquemia de seis horas. Actualmente el paciente está trabajando en construcción y presenta: flexión de la muñeca 30° y extensión 10°, extiende totalmente los dedos a excepción de la segunda falange del dedo pulgar (fig. 8) y los fleja hasta 2 cms. de la palma de la mano (fig. 9); el test de la ninhidrina (fig. 10) es positivo. La electromiografía de las regiones tenar e hipotenar presenta ausencia de fibrilaciones en reposos y gran cantidad de potenciales eléctricos de forma y tamaño normal durante la contracción muscular (fig. 11). La radiografía muestra un aspecto óseo normal . (fig. 12).

*Caso 5):* Hombre de 32 años, agricultor. El 5 de julio de 1966 al ser herido con machete presentó amputación total del antebrazo izquierdo a nivel del tercio inferior, (fig. 13), la extremidad fue enterada y en estas condiciones estuvo durante 2 horas y luego de una cuidadosa asepsia fue conservada en hielo; el período total de isquemia fue de 12 horas. Al 5° día post-operatorio presentó infección en el dorso del antebrazo, fue aislado el *B. coli* que cedió rápidamente con Cloramfenicol.

La recuperación funcional de este paciente le ha permitido realizar sus funciones habituales en el campo en forma eficiente. La flexión y extensión de la muñeca son de 10° y extiende los dedos 80% (fig. 14), al flejar quedan los pulpejos a 2 cms de la palma de la mano; pueda hacer la pinza con los dedos índice y medio (fig. 15) y la abducción del dedo pulgar es de 80°. La discriminación de los dos puntos de Weber es de 15 cms. y el test de la moneda de Seddon es positivo lo mismo que el de la ninhidrina (fig. 16). La electromiografía de los músculos tenares e hipotenares muestra la magnífica regeneración de los nervios mediano y cubital (fig. 17); la consolidación del radio se realizó al 6° mes, en cambio el cubital presenta pseudoartrosis. (fig. 18).

*Caso 6):* Paciente de 45 años, agricultor. El 21 de agosto de 1969 al ser herido con machete presentó amputación total de la mano iz-

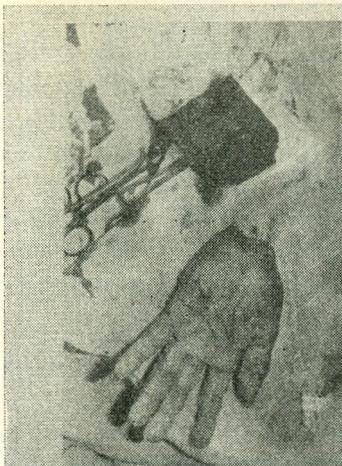


Figura 7

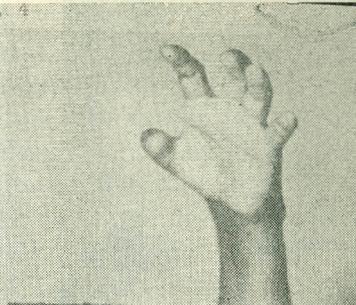


Figura 8

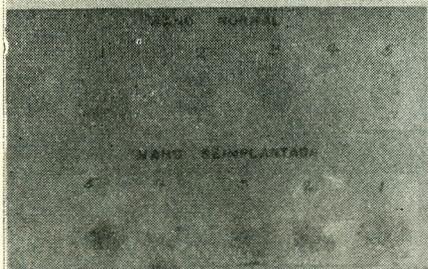


Figura 10



Figura 9

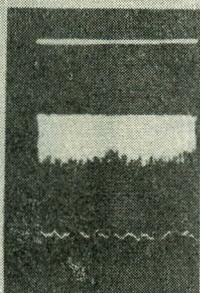
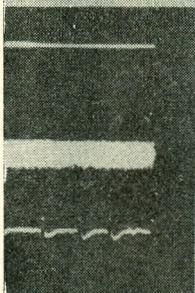


Figura 11

Figura 12

Caso 4 - Fig. N° 7) Se aprecia la separación total de la mano izquierda que presenta una marcada palidez.

Fig. N° 8) Extensión de los dedos. Las regiones tenar e hipotenar están bien desarrolladas.

Fig 9) El paciente toma diversos objetos y trabaja eficientemente en construcción.

Fif. N° 10) Test de la Ninhidrina positivo.

Fig. N° 11). Electromiografía. Nervio cubital lado izquierdo, nervio mediano lado derecho. Trazo superior (relajación muscular). Trazo medio (contracción muscular, barrido lento). Trazo inferior (contracción muscular, barrido rápido).

Fig. N° 12) Aspecto óseo normal 4 años después de la reimplantación.

quierda a nivel de la muñeca (fig. 19) y una herida de 15 cms. de longitud en cuero cabelludo sin compromiso óseo; el período de separación de la mano fue de 8 horas. El paciente ha continuado su trabajo en construcción y presenta flexión y extensión de la muñeca 10°, extiende los dedos 60% (fig. 20) y los fleja hasta 3 cms. de la palma de la mano. Puede realizar la pinza entre los dedos pulgar e índice (fig 21) y la abducción del dedo pulgar es de 80°; puede también abotonarse la camisa y hacer el nudo de los cordones de los zapatos.

La recuperación sensorial está en la fase de hiperestesia y puede diferenciar el calor y el frío. El test de la ninhidrina (fog. 22) es débilmente positivo lo que indica la iniciación de la recuperación sudomotora. La electromiografía de músculos tenares e hipotenares nos indica la desaparición de las fibrilaciones en reposo y numerosos potenciales de forma, duración, voltaje y frecuencia prácticamente normales en contracción voluntaria, a pesar de que la reimplantación ocurrió hace solo un año. (fig. 23)

*Caso 7*): Paciente de 41 años, agricultor. El 26 de octubre de 1969 sufrió amputación total de la mano izquierda con machete (fig. 24). La intervención fue realizada bajo anestesia general siendo similar a la de los casos anteriores; el aporte sanguíneo fue restablecido 12 horas después. El paciente retornó a su trabajo como agricultor y presenta: flexión de la muñeca 30° y extensión 10°, extiende los dedos 90% (fig. 25) y los fleja hasta 2.5 cms. de la palma de la mano; hace la pinza entre los dedos pulgar e índice (fig. 26) y la abducción del pulgar es de 60°. La consistencia muscular de regiones tenar e hipotenar es normal lo mismo que los interóseos. El paciente puede abotonarse la camisa, anudarse el cordón de los zapatos, tapar y destapar un frasco, etc. La hiperestesia está presente en toda la mano por lo cual aún son negativos los dos puntos de la discriminación de Weber y el test de la moneda de Seddon pero aprecia el frío y el calor; el test de la ninhidrina es débilmente positivo (fig. 27). El estudio radiológico nos confirma el estado normal de las estructuras ósea (fig. 28), la electromiografía de las regiones tenares e hipotenares muestra que están desapareciendo las fibraciones en relajación muscular y durante la contracción voluntaria se aprecian potenciales eléctricos musculares, prueba evidente de que la regeneración nerviosa se está llevando a cabo normalmente (fig. 29).



Figura 19

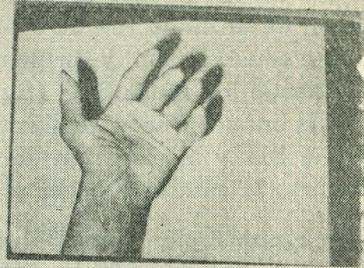


Figura 20



Figura 21

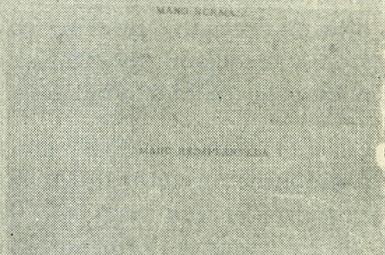
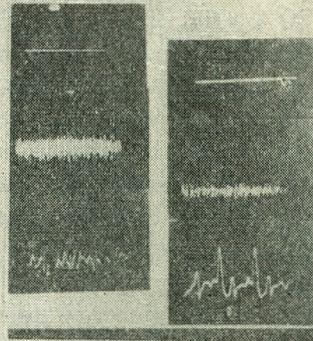


Figura 22



- Caso 6 - Fig. N° 19) Amputación total causada por machete el 21 VIII-69.  
 Fig. N° 20) Recuperación de la extensión de los 4 últimos dedos y abducción del pulgar 10 meses después.  
 Fig. 21) Paciente realizando la pinza con los 2 primeros dedos 10 meses después.  
 Fig. N° 22) Test de la Ninhidrina ligeramente positivo.  
 Fig. N° 23). Electromiografía. Nervio cubital lado izquierdo, nervio mediano lado derecho. Trazo superior (relajación muscular). Trazo medio (contracción muscular, barrido lento). Trazo inferior (contracción muscular, barrido rápido).



Figura 24



Figura 25

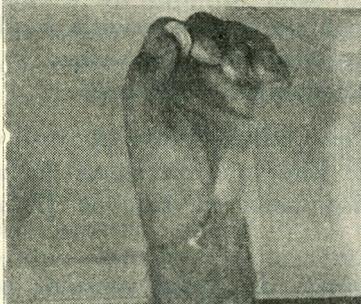


Figura 26

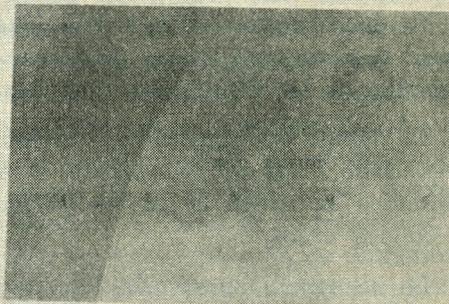


Figura 27

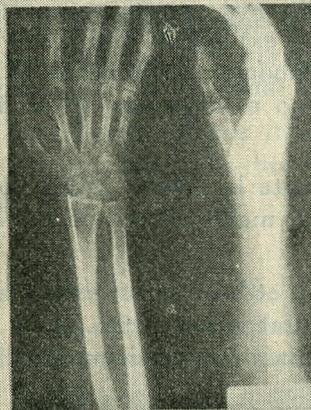


Figura 28

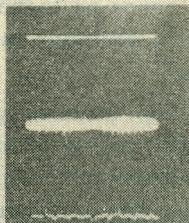
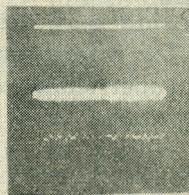


Figura 29

Caso 7 - Fig. N° 24) Separación total de la mano izquierda ocurrida el 26 X-69

Fig. N° 25) El aspecto de la mano es normal, no hay trastornos tróficos.

Fig. N° 26) A los 9 meses es capaz de coger diversos objetos.

Fig. N° 27) Se aprecia la iniciación de actividad simpática 9 meses después.

Fig. N° 28) Estudio radiológico normal. Se observa que el clavo de Kirschner que inmoviliza el carpo se ha introducido al radio.

Fig. N° 29). Electromiografía. Nervio cubital lado izquierdo, nervio mediano lado derecho. Trazo superior (relajación muscular). Trazo medio (contracción muscular, barrido lento). Trazo inferior (contracción muscular, barrido rápido).

## DISCUSION

En vista de los magníficos resultados funcionales obtenidos la reimplantación debe intentarse siempre que las condiciones generales del paciente no lo contraindiquen y que el estado del miembro permita suponer la recuperación. Los pacientes han sido rehabilitados física y psicológicamente y han retornado a su trabajo habitual.

Debido al pequeño calibre de los vasos sanguíneos, mientras más distal sea la amputación el procedimiento será más laborioso y más frecuentes los fracasos, pero se recupera más rápidamente la función y la sensibilidad. Mientras más proximal, la cirugía será más sencilla y rápida pero la recuperación funcional no es tan buena.

La conservación de la extremidad en hielo es una medida fundamental y tiene por objeto postergar la proliferación bacteriana y la alteración de los tejidos que una vez iniciados son irreversibles.

El tiempo de isquemia es un factor que influye decisivamente en el resultado final del reimplante, a menor intervalo aumentan las posibilidades de éxito. El mayor período isquémico ha sido de 12 horas en dos casos.

La secuencia operatoria ha sido: lavado del lecho vascular con solución de Liquemine en Ringer al 10%, acortamiento e inmovilización ósea, rafia de: una vena inicialmente, excepto si el período de isquemia ha sido muy prolongado, de los nervios cúbital, mediano y radial y de los diferentes elementos tendinosos previa resección de los flexores superficiales de los dedos, los extensores digitales tampoco son afrontados pues funcionan por tenodesis. Finalmente se hizo fasciotomía, sección del ligamento del carpo e incisiones en el dorso de la mano.

En tres casos se logró afrontar solamente la arteria radial siendo suficiente para sostener la circulación de la mano dentro de los límites normales.

En los dos últimos pacientes sólo se utilizaron anticoagulantes para el lavado de los vasos sanguíneos y ambos con éxito. Para vencer la hipertonia del simpático distal administramos sistemáticamente Clorhidrato de nylidrin (Arlidin).

Solamente un paciente presentó signos evidentes de déficit circulatorio en la extremidad suturada, por lo cual fue necesario practicarle simpaticectomía de 2º, 3º y 4º ganglios dorsales 10 meses después de la reimplantación.

La consolidación ósea se alcanza al 5º o 6º mes, por lo tanto debe mantenerse la inmovilización durante este período. En el segundo caso consolidaron no sólo las fracturas del cúbito y del radio a nivel de la amputación sino también otra fractura proximal del radio. En el quinto, el cúbito presentó pseudoartrosis, sin embargo, debido a la firmeza de la extremidad no fue necesario aplicarle injerto óseo. Los demás pacientes no obstante ser la amputación a nivel de la muñeca recuperaron una moderada movilidad de esta articulación.

La regeneración nerviosa ha sido lograda en todos los pacientes y la función alcanzada ha permitido que ellos continúen desempeñando su trabajo en agricultura, construcción o mecánica, además ejecutan finos movimientos como abotonarse la camisa, anudarse los cordones de los zapatos, tapar y destapar un frasco, etc., ninguno presenta trastornos tróficos. La sudoración está presente al final del primer año como lo confirma el test de la ninhidrina, que según Moberg (21) es la prueba evidente y definitiva de la recuperación de la gnosis táctil, Onne (22) en cambio niega esta relación directa. El test de la moneda de Seddon y la discriminación de los dos puntos de Weber han sido positivos en 3 casos; en los 2 últimos por llevar la reimplantación menos de un año persiste la fase de hiperestesia; los estudios electromiográficos han comprobado la presencia de abundantes potenciales eléctricas musculares tanto en el área correspondiente al cubital como al mediano.

Moberg afirma que la recuperación en un adulto después de una neurorrafía realizada en condiciones ideales es limitada; si necesita la pinza de precisión sensorial y no la obtiene, lo compara con un hombre que siendo lo normal viajar en automóvil camina con muletas y si la obtiene va en bicicleta.

Las complicaciones más frecuentes en orden de importancia fueron: edema, infección, hemorragia, trombosis y gangrena.

## SYNOPSIS

Seven cases of successful reimplantation of upper extremities five totally amputated and two practically amputated were presented.

The average period of ischemia was of nine hours.

The functional recuperation obtained has permitted to all of them to go back to their work.

X Rays, electromiographic and ninhidrin test have been realized.

## RESPUESTA DEL PERRO INTOXICADO CON XILOCAINA INTRAPERITONEAL AL TRATAMIENTO CON DIPIRIDAMOL INTRAVENOSO

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

\*  
\*\*

### INTRODUCCION

En investigaciones anteriores (1, 2), habíamos analizado en parte, el efecto protector del Dipyridamol, no sólo a nivel de miocardio (3), en corazón aislado de animal homeotermo (4, 5, 6), sino a nivel general (1, 2, 7, 8, 9), en animales íntegros tales como ratones albinos (1) y en especies superiores en la escala biológica, como los perros (1, 2, 10, 11). Precisamente una de las conclusiones a las que llegamos en nuestra primera publicación (1), era la de que se hacía necesaria una investigación más amplia para corroborar nuestros hallazgos y es por eso por lo que decidimos trabajar en perro íntegro y no en corazón aislado, utilizando como sustancia la xilocaína a dosis tóxicas, según experiencias ajenas y propias (12, 13, 14, 15, 16, 17).

Los resultados presentes confirmarán las aseveraciones hechas en nuestros dos primeros trabajos. (1, 2)

---

\* Profesor. Departamento de Farmacología y Toxicología. Facultad de Medicina. Departamento de Medicina Oral y Departamento de Ciencias Básicas. Facultad de Odontología. Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia.

\*\* Técnica de Laboratorio Clínico. Departamento de Farmacología y Toxicología. Facultad de Medicina. Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

## MATERIALES Y METODOS

Se tomaron 30 perros del bioterio de la Facultad de Medicina, sin distinción de sexo y de peso variable, los cuales fueron subdivididos en tres lotes de 10 animales cada uno, para ser trabajados en la siguiente forma:

Grupo 1. A este lote se le inyectó xilocaína (1 ml/kg. de peso), solución al 2%, por vía intraperitoneal, previa anestesia con pentobarbital sódico intravenoso, a la dosis de 35 mgs./kg. de peso.

Grupo 2. A los perros constituyentes de este lote, se les anestesió en la mismo forma y se les administró por vía intravenosa, Dipiridamol, a la dosis de 0.5 mgs./kg. de peso, cantidad óptima para la experimentación animal (3), 25 minutos antes de inyectarles la dosis tóxica de Xilocaína intraperitoneal.

Grupo 3. Los animales de este lote, fueron anestesiados en forma similar, se les inyectó la dosis tóxica de Xilocaína y 3 minutos más tarde recibieron una sola dosis de Dipiridamol intravenoso, 0.5 mgs./kg. de peso.

Es bueno advertir que una vez anestesiados los perros, se procedió a la disección y canulación con catéteres de polietileno, de la arteria y vena femorales (18), para facilitar la administración de drogas en el caso de la vena y para hacer la conexión al polígrafo en el caso de la arteria.

En un polígrafo Grass, modelo 7-Da, se registraron el electrocardiograma (con el objeto de medir la frecuencia cardíaca, amén de observaciones de los complejos electrocardiográficos, derivación II de Einthoven), la presión arterial media, la frecuencia y la profundidad respiratorias, en la forma como uno de nosotros (Isaza), lo ha publicado en investigaciones anteriores. (19). El diseño del experimento, contemplaba una hora de trabajo a partir de la administración intraperitoneal de la Xilocaína, teniendo en cuenta los registros del polígrafo en los minutos 2, 7, 12, 17, 22, 27, 32, 37, 42, 47, 52, 57, a una velocidad de 2.5 mm./seg., en los cuales se hacía el conteo correspondiente a la frecuencia cardíaca, a la presión arterial media, a la frecuencia y a la profundidad respiratorias (2).

Una vez concluída la hora de trabajo, se procedía a realizar la arteriorrafia de la femoral (18), en los casos en los cuales no se verificó la sección completa de la arteria, o la anastomosis término-terminal (18), en los que se llevó a cabo.

Asumimos esta norma de conducta, después de observar que los animales a los cuales se les ligaba la arteria desarrollaban gangrena de miembros correspondiente del tren posterior. En estos casos obtuvimos un alto porcentaje de éxito al no presentar los animales ninguna sintomatología por falta de irrigación sanguínea. La vena sí fue sistemáticamente ligada.

Los datos obtenidos del registro del polígrafo, fueron convertidos a porcentajes, tabulados, graficados y tratados matemáticamente para obtener la significancia estadística (20, 21, 22, 23).

## RESULTADOS:

Los resultados de nuestro estudio experimental aparecen en los gráficos Nos. 1, 1A, 1B, 5 para la frecuencia cardíaca, en los Nos. 2, 2A, 2B, 6 para la presión arterial media, en los Nos. 3, 3A, 3B, 7 para la frecuencia respiratoria, en los Nos. 4, 4A, 4B, 8 para la amplitud respiratoria y en los cuadros Nos. I y II.

Analizaremos uno por uno los parámetros estudiados de acuerdo con lo que aparece en los gráficos y cuadros citados.

### I.I. *Frecuencia Cardíaca.*

#### I.I.I. *Xilocaína.*

En el gráfico N° 1, aparece trazado el comportamiento de este parámetro, el cual se inicia con un valor de -0- al minuto 2 (tomamos como base -0- porque para conocer los porcentajes de aumento o de disminución del valor de la frecuencia cardíaca en este minuto, lo hemos asimilado al -0- para luego obtener el promedio estadístico (20, 21, 22, 23) y menos 9.30 al minuto 57. Lo hemos conservado así, a pesar de haber hecho el ajuste de la recta por la ecuación de los mínimos cuadrados (20, 21, 22, 23), con el fin de poder observar no sólo las fluctuaciones durante el experimento, sino la recuperación que tiene el animal a medida que va eliminando el tóxico. Los valores extremos de la recta obtenida son de -5.04 inicial y -13.29 final.

#### I.1.1A. *Xilocaína - Dipyridamol,*

Los valores del trazado del comportamiento sin ajustar la recta se inician en -0- y terminan en -4.20. Los valores inicial y final de

# FRECUENCIA CARDIACA

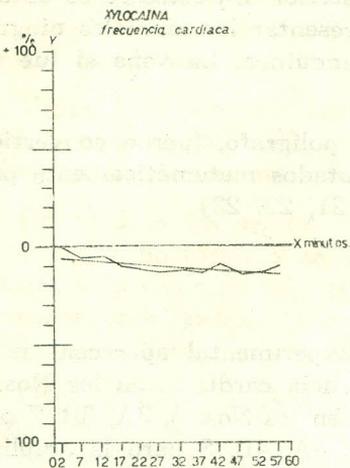


GRAFICO No. 1.

Figura No 1

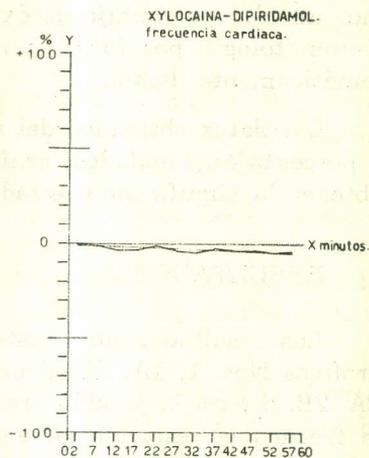


GRAFICO No. 1A.

Figura No 2

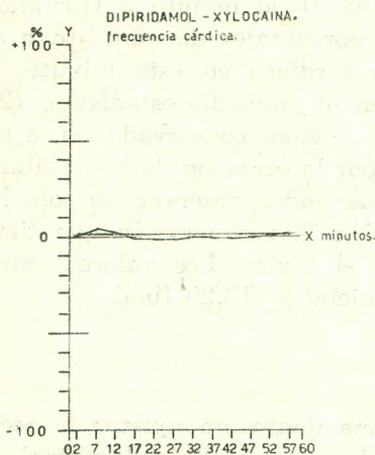


GRAFICO No. 1B.

Figura No 3

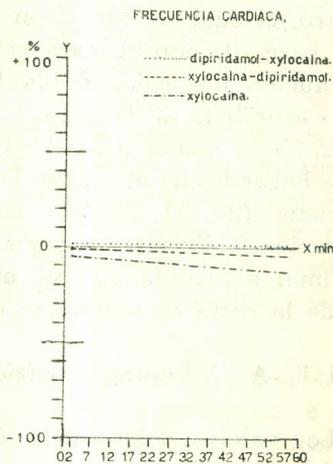


GRAFICO No. 5.

Figura No 4.

la recta ajustada son de -0.80 y -4.10, lo que nos indica que prácticamente el Dipiridamol no hizo variar la frecuencia cardíaca, aunque en la comparación contra Xilocaína sola, hayamos encontrado significancia estadística, lo que puede observarse al analizar el gráfico correspondiente. Esta anotación aquí consignada es válida para todos los análisis que vamos a hacer, con el fin de evitarnos repeticiones inútiles.

#### I.1.1B. *Dipiridamol-Xilocaína*

Los valores porcentuales del trazado del comportamiento van de -0- a más 1.70 y los inicial y final de la recta son más 0.57 y más 0.02, respectivamente.

#### II.2. *Presión arterial media.*

##### II.2-2. *Xilocaína.*

Los valores del comportamiento de este parámetro fluctúan entre -0- y -0.10. Los porcentajes inicial y final de la recta ajustada son de -1.36 y de -3.01, respectivamente.

##### II.2.2-A *Xilocaína-Dipiridamol.*

La fluctuación de los porcentajes del comportamiento está entre -0- y -3.50. Los valores inicial y final de la recta son -6.16 y -3.31.

##### II.2.2B. *Dipiridamol-Xilocaína.*

La fluctuación de los porcentajes del comportamiento está entre -0- y + 11.10. Los valores inicial y final de la recta son + 168 y + 8.55.

#### III.3 *Frecuencia Respiratoria.*

##### III.3.3. *Xilocaína.*

Los valores del comportamiento de este parámetro fluctúan entre -0- y + 30.30 y los porcentajes inicial y final de la recta son -16.16 y + 22.34.

PRESION ARTERIAL MEDIA

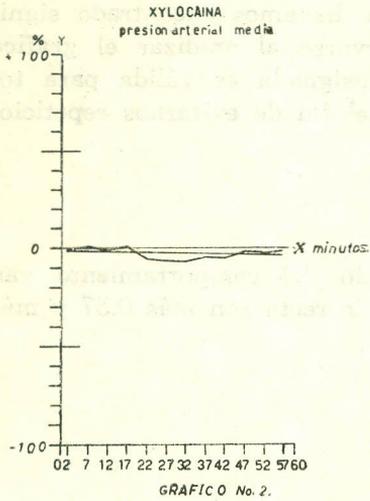


Figura Nº 5

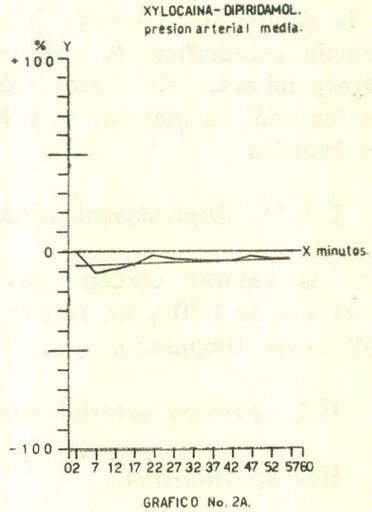


Figura Nº 6

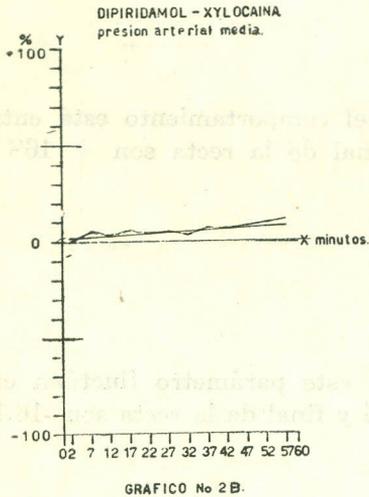


Figura Nº 7

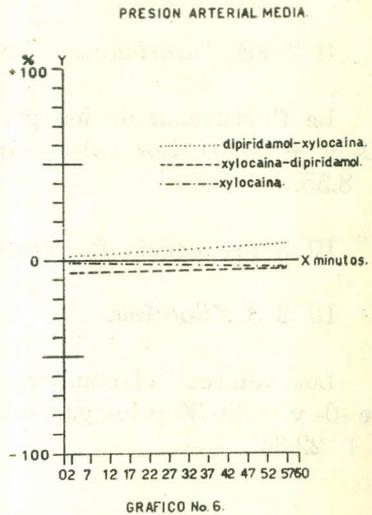


Figura Nº 8

XYLOCAINA  
frecuencia respiratoria.

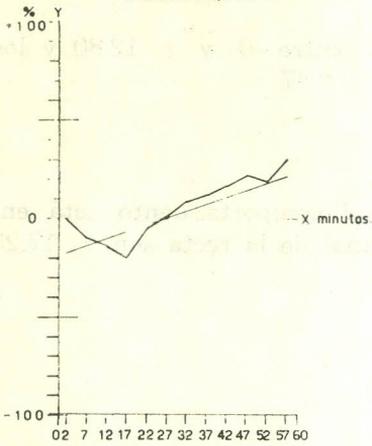
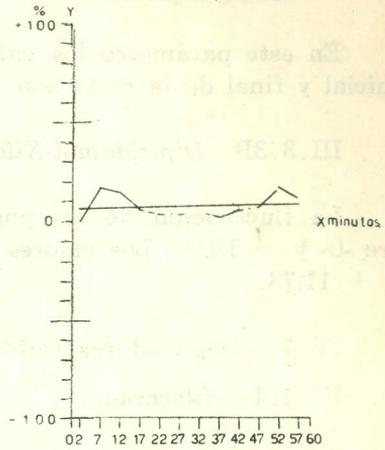


GRAFICO No 3.

XYLOCAINA-DIPIRIDAMOL.  
frecuencia respiratoria.



GRAFICA No 3A.

DIPIRIDAMOL - XYLOCAINA  
frecuencia respiratoria.

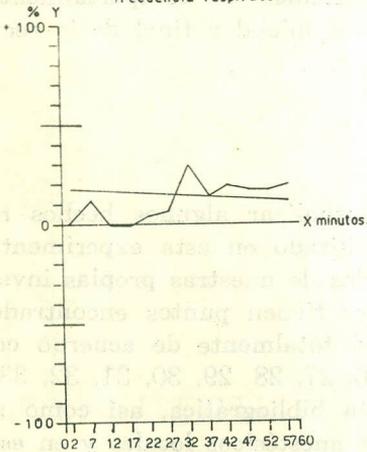


GRAFICO No 3B.

FRECUENCIA RESPIRATORIA.

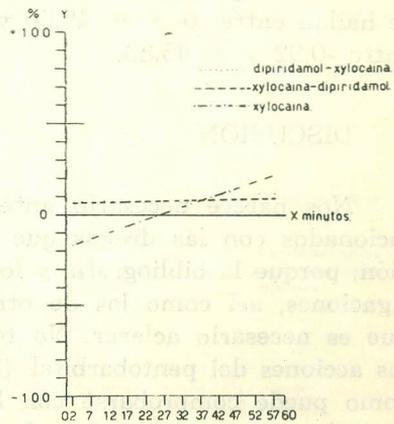


GRAFICO No 7.

### III.3.3A. *Xilocaína-Dipiridamol.*

En este parámetro los valores varían entre -0- y + 12.80 y los inicial y final de la recta son + 6.17 y + 9.47.

### III.3.3B. *Dipiridamol-Xilocaína.*

La fluctuación de los porcentajes del comportamiento está entre -0- y + 19.90. Los valores inicial y final de la recta son + 17.23 y + 11.73.

### IV.4. *Amplitud respiratoria.*

#### IV.4.4. *Xilocaína.*

Los valores de este parámetro varían entre -0- y + 10.20. Los porcentajes de la recta fluctúan entre -9.49 y -2.34.

#### IV.4.4A. *Xilocaína-Dipiridamol.*

Los valores de este parámetro fluctúan entre -0- y + 84.00. Los porcentajes de la recta entre + 12.64 y + 85.79.

#### IV.4.4B. *Dipiridamol-Xilocaína.*

En este parámetro los valores porcentuales del comportamiento, se hallan entre -0- y + 48.50 y los valores inicial y final de la recta entre -0.92 y + 45.83.

## DISCUSION

Nos parece necesario ante todo puntualizar algunos hechos relacionados con las drogas que hemos utilizado en esta experimentación, porque la bibliografía y los resultados de nuestras propias investigaciones, así como las de otros autores tienen puntos encontrados que es necesario aclarar. No todos están totalmente de acuerdo con las acciones del pentobarbital (24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33), como puede comprobarse con la consulta bibliográfica, así como no lo están con respecto a los efectos de los anestésicos locales y en este caso concretamente la Xilocaína (1, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 41, 42, 43, 44, 45, 46). Por otra parte

los resultados de nuestra primera investigación (1), concuerdan en parte, pero no totalmente con los de otros autores, en lo que se refiere al Dipiridamol (2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 36, 37, 38, 39, 40).

De acuerdo con datos hace tiempo recopilados (11), los valores normales para la frecuencia respiratoria, para la presión arterial y para la frecuencia cardíaca del perro adulto, son, en su orden, los siguientes: Frecuencia respiratoria: 18 respiraciones por minuto, con límites entre 11 y 38.

Presión arterial media: 124 mms. de Hg, con límites entre 148.50 y 96 mms. (Sistólica 148 mmHg., con límites entre 108 y 189 mmHg.; Diastólica: 100 mmHg., con límites entre 75 y 122).

Frecuencia cardíaca: 100-130 latidos por minuto.

Hubiera sido deseable haber podido observar las manifestaciones clínicas producidas por la dosis tóxica de Xilocaína que administramos a los animales de experimentación, pero dada la circunstancia de que para obtener los registros en el polígrafo, es necesario anestesiar el perro, solamente nos fue dable evaluar los resultados obtenidos por este medio. Sin embargo, considerábamos que los hallazgos de nuestra investigación podrían tener una falsa interpretación por no trabajar en el animal intacto sino con él anestesiado, por la aseveración de varios autores, entre ellos Litter (25), de que los barbitúricos protegen al sujeto de experimentación, contra los efectos tóxicos de los anestésicos locales, al mismo tiempo que según Tatum, y Collins (47), comprobaron que cuando se administran profilácticamente, aumentan cuatro veces la dosis letal mínima del agente anestésico.

Pero otros autores, no menos calificados, tales como Moore y Bridenbaugh (35), afirman que los barbitúricos dan mayor protección a los monos que a las formas más bajas de laboratorio, hecho demostrado por Tatum y Collins (48), lo que nos inclinó a considerar que el hecho de anestesiar con pentobarbital sódico nuestros animales, no desvirtuaba los resultados de este estudio experimental.

Por nuestra propia experiencia en investigación animal y por las observaciones en pacientes humanos de uno de nosotros (Isaza), amén de lo comprobado por muchos otros autores (24, 25, 26, 27, 28, 29, 33), sabemos que el pentobarbital sódico, administrado por vía intravenosa, a la dosis por nosotros utilizada:

1. Aumenta la frecuencia cardíaca.
2. Baja la presión arterial.
3. Deprime la respiración.
4. Deprime el S.N.C.

Por lo demás, la Xilocaína (1, 12, 13, 14, 15, 24, 25, 26, 28, 29, 30, 34):

1. Disminuye la frecuencia cardíaca.
2. Baja la presión arterial *moderadamente*.
3. Aumenta la frecuencia respiratoria.
4. Estimula el S.N.C.

Si analizamos concienzudamente las conclusiones de nuestra primera publicación, acerca del efecto protector del Dipiridamol (1), nos encontramos con los siguientes hechos, advirtiendo eso sí, que el estudio se llevó a cabo evaluando los resultados del trabajo del corazón aislado de conejo:

1. No comprobamos efecto inotrópico positivo con la administración del Dipiridamol intravenoso, así como tampoco con la adición de éste al líquido de perfusión en el aparato de Langendorff (49).

2. Una dosis tóxica de Xilocaína, disminuye moderadamente la fuerza de contracción cardíaca (advertimos que sin significancia estadística).

3. El Dipiridamol, en cuanto a fuerza de contracción del corazón aislado de conejo se refiere, ejerce un efecto protector frente a la dosis tóxica de Xilocaína empleada.

4. El Dipiridamol perfundido al corazón aislado de conejo, aumenta la frecuencia cardíaca.

5. El Dipiridamol inyectado intravenosamente, no aumenta la frecuencia cardíaca.

6. El deterioro del corazón durante la hora de trabajo, tomando como índice la frecuencia cardíaca, es menor con Xilocaína que con procaína.

7. El Dipiridamol, no presentó un efecto protector frente a la Xilocaína, tomando como referencia la frecuencia cardíaca.

Con estos datos "in menti", podemos afrontar la comparación de los resultados de la presente investigación, para poder sacar nuestras conclusiones.

Para facilitar la comprensión de los lectores, hemos elaborado los gráficos N° 5 (correspondiente a la frecuencia cardíaca, Xilocaína, Xilocaína-Dipiridamol, Dipiridamol-Xilocaína), N° 6 presión arterial media, N° 7, frecuencia respiratoria y N° 8, amplitud respiratoria. Del detenido examen de estos gráficos, salta a la vista la diferencia existente entre las rectas obtenidas en cada uno de los parámetros, para las distintas combinaciones de drogas.

En el cuadro N° 1, hemos consignado algunos de los valores de las variables tratadas, por considerar que aportan datos de suma importancia en el tratamiento matemático de esta investigación.

En el cuadro N° 2, se encuentran las respuestas del perro intoxicado con Xylocaína intraperitoneal, al tratamiento con Dipiridamol intravenoso.

Allí podemos observar:

1° Si aplicamos el Dipiridamol con posterioridad a la inyección de Xylocaína, tal como lo hemos relatado en el acápite "Materiales y Métodos", encontramos una significancia estadística tanto para la frecuencia cardíaca como para la amplitud respiratoria, no así para la presión arterial media ni para la frecuencia respiratoria, siempre comparando la combinación del tóxico más la droga, contra el tóxico solo.

2° Si aplicamos previamente el Dipiridamol a la Xylocaína, encontramos significancia estadística para todos los parámetros con excepción de la frecuencia respiratoria (aquí también son válidas las anotaciones hechas en el numeral uno).

3° Si queremos averiguar cuál de los dos tratamientos es más efectivo, el Dipiridamol previo a la Xylocaína o posterior a ella, hallamos que si comparamos Dipiridamol-Xylocaína (tratamiento preventivo) contra Xylocaína-Dipiridamol (tratamiento curativo), nos encontramos ante el hecho que existe una significancia estadística favorable al tratamiento preventivo en los parámetros frecuencia cardíaca, amplitud respiratoria más no en presión arterial media y en frecuencia respiratoria.

CUADRO N° 1

ALGUNOS VALORES DE LAS VARIABLES TRATADAS

V A R I A B L E	Parámetros	Sigma	Error standard	2 errores standard para un intervalo de confianza del 95%
XILOCAINA	Frecuencia Cardíaca	3.75	1.08	$\bar{X}_2 = - 9.16 \pm 2.16$
	Presión Arterial Media	2.50	0.72	$\bar{X}_2 = - 2.49 \pm 1.44$
	Frecuencia Respiratoria	15.58	4.51	$\bar{X}_2 = + 5.39 \pm 9.02$
	Amplitud Respiratoria	5.97	1.73	$\bar{X}_2 = - 5.67 \pm 3.46$
DIPIRIDAMOL - XILOCAINA	Frecuencia Cardíaca	1.39	0.40	$\bar{X}_3 = + 0.25 \pm 0.80$
	Presión Arterial Media	3.08	0.89	$\bar{X}_3 = + 5.90 \pm 1.78$
	Frecuencia respiratoria	9.65	2.79	$\bar{X}_3 = + 11.59 \pm 5.58$
	Amplitud Respiratoria	16.06	4.65	$\bar{X}_3 = + 22.87 \pm 9.30$
XILOCAINA - DIPIRIDAMOL	Frecuencia Cardíaca	1.48	0.42	$\bar{X}_1 = - 2.75 \pm 0.84$
	Presión Arterial Media	2.90	0.84	$\bar{X}_1 = - 4.41 \pm 1.68$
	Frecuencia Respiratoria	5.75	1.66	$\bar{X}_1 = + 7.97 \pm 3.32$
	Amplitud Respiratoria	85.05	24.65	$\bar{X}_1 = + 49.37 \pm 49.30$

Vale la pena hacer notar que en el parámetro "frecuencia respiratoria", no encontramos en ninguno de los tres casos significancia estadística de ninguna naturaleza.

## CONCLUSIONES

De acuerdo con trabajos publicados anteriormente por los autores del presente estudio y por otros investigadores (1, 2, 3, 4, 5), sabemos que la Xylocaína disminuye la frecuencia cardíaca; por lo tanto:

1º El Dipiridamol intravenoso previo a la Xylocaína intraperitoneal impide que esta baja sea tan apreciable (Obsérvese el gráfico N° 5); lo mismo puede decirse del Dipiridamol utilizado con posterioridad a la Xylocaína pero en una tasa menor, pero en ambos casos, con significancia estadística (obsérvese el cuadro N° 2).

2º En cuanto a la presión arterial media, la Xylocaína sola produce una pequeña baja de ella. El Dipiridamol previo a la Xylocaína previene esa caída y la hace subir (mírese el gráfico N° 6) con significancia estadística como se puede observar en el cuadro N° 2. Sin embargo, el Dipiridamol administrado con posterioridad al anestésico, aunque hace subir un poco la presión (gráfico N° 6), no lo hace en forma tan apreciable que nos muestre significancia estadística (cuadro N° 2).

3º Frecuencia respiratoria: ya lo habíamos consignado antes, en este parámetro no encontramos significancia estadística, por lo cual no insistimos en él.

4º Referente a la amplitud respiratoria vemos que la Xylocaína comienza con un porcentaje negativo y asciende paulatinamente aunque no hasta llegar a valores positivos. El binomio Dipiridamol-Xylocaína comienza con valores negativos pero asciende hasta valores positivos que nosotros consideramos normales. En cambio el Dipiridamol aplicado con posterioridad a la Xylocaína comienza con valores positivos por encima de 10 y termina con valores por encima de 80, lo que ya nos parece exagerado (gráfico N° 8, cuadro N° 2).

5º Dentro del campo de la investigación pura y en las condiciones de nuestra experimentación, los resultados obtenidos nos dan a entender que es mejor el tratamiento preventivo que el tratamiento curativo (cuadro N° 2), cumpliéndose una vez más la sentencia "Es mejor prevenir que curar".

6° Al igual que nosotros, otros autores entre ellos Bedate, et. al. (50), han comprobado el "efecto protector del Dipiridamol frente a distintos tóxicos", aunque sean necesario continuar por largo tiempo la experimentación animal y la experimentación clínica ya en marcha por médicos y odontólogos que están trabajando basados en los resultados de esta investigación.

Esta continuará utilizando como tóxico la procaína (novocaína).

## RESUMEN

Los autores presentan la continuación de la investigación que vienen realizando (1, 2), acerca del efecto protector del Dipiridamol frente a distintos tóxicos, utilizando en esta ocasión la Xylocaína (Lidocaína). En tres de los parámetros investigados —frecuencia cardíaca, presión arterial media, amplitud respiratoria— se ha hallado significancia estadística para considerar que el Dipiridamol sí ejerce un efecto protector frente a dosis tóxicas de Xylocaína.

## SYNOPSIS

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

## AGRADECIMIENTO

Los autores agradecen la colaboración prestada por los doctores Jesús Carmelo Herrera G. y Elsa Heredia de Córdoba, así como la de los Laboratorios Boehringer Sohn, Astra, Ecar y Ofa.

## REFERENCIAS:

- 1 Isaza, J., García, S., Herrera, J. et. al.: "Estudios experimentales sobre el efecto protector del Dipiridamol frente a distintos tóxicos. I. Anestésicos locales". *Temas Odontológicos*. Vol. II, N° 51, 1970, págs. 22-44.
- 2 Isaza, J., García, S., Herrera, J. et. al.: "Estudio experimental sobre el efecto Protector del Dipiridamol frente a distintos tóxicos. II. Fosforados orgánicos". *Antioquia Médica*. Vol. 21, N° 2 1971, págs. 87-101.
- 3 C. H. Boehringer Sohn: "Comunicaciones personales".
- 4 Gebhardt, W. "Acción de la 2-6-bis (Dietanolamino) 4-8-dipiperidinopirimido 5-4-d) Pirimidina, sobre la dinámica del corazón de animal homeotermo aislado y con latido espontáneo". *Arzneimittel Forschung*, 11, 957-962 (1961). Instituto de Fisiología animal de la Universidad Francfort-Meno.
- 5 Bretschneider, H. J., Frank, A., Bernard, U., Kochsiek, K. Scheler, F., *Arzneim-Forsch.* 9, 49 (1949).
- 6 Grabner, G., Kaindl, F., Kraupp, O., *Arzneim-Forsch.* 9, 45 (1959).

- 7 Vázquez Rey, J. L., Banet-López de Rego, M.: "Notas sobre la acción de un derivado pirimidín-pirimidinico sobre la toxicidad aguda de la digitoxina". Anales de la Facultad de Medicina de Santiago de Compostela. Vo. VII, N° 4. Cuarto trimestre, 1962.
- 8 Frimmer, M., Hegner, D.: "Acción del persantín sobre la intoxicación por monóxido de carbono en el ratón". Elkin. Wschr. 23, 1165-1166, (1963).
- 9 Penn, R. G.: "Algunos factores que influyen la recuperación del miocardio tras la anoxia aguda". British Journal of Pharmacology. 24, 253-265, 1965.
- 10 Vilee, Claude A.: "Biología". 4ª ed. traducción al español de los Drs. Jaime Roig y Roberto Folch-Fabre. Edit. Interamericana S. A., México, 1966.
- 11 Spector, William S.: "Hand book of biological data". W. B. Saunders Company, Philadelphia, Londres, 1966.
- 12 Wiedling, Sten.: "Xylocaine. The pharmacological basis of its clinical use". Second printed in Sweden by Almqvist and Wiksells Boktryckeri AB. Uppsala, 1961, pág. 66
- 13 Steinhaus, J. E.: "Toxic reaction to local anesthetics". Journal of the Med. Ass. Alabama. 32: 168-172. Diciembre, 1962.
- 14 Buchi, J. and Penlia, X.: "Chemical Composition, physico-chemical properties and local anesthetic activity". Farmaco (Sci), 18: 197-336. Marzo, 63.
- 15 Adriani, John: "Some aspects of the pharmacology of local anesthetics of clinical importance". Marquette Med. Rev. 30: 46-52. Marzo, 64.
- 16 Giddon, Donald B., D. M. D., Ph. D.: "Current research in local anesthesia". Anesthesia Progress. Vol. XVI. N° 7, Agosto-Septiembre, 1969, pág. 201.
- 17 Isaza Cadavid, Jairo: "Variabilidad biológica. Estadísticas". Inédito. 1966-1970.
- 18 Markowitz, J., Archibald, J., Downie, H. G.: "Cirugía experimental y Fisiología Quirúrgica". Edit. Interamericana S. A., México. 1967. Quinta edición.
- 19 Cano P. Guillermo, Isaza, Jairo, Hidrón V., Vicente: "Estudio Comparativo de la Emetina y de la Dehidroemetina. 1) Toxicidad". Antioquia Médica, Vol. 19, N° 5, 1969.
- 20 Hernández de Shelly, R.: "La estadística aplicada a las Ciencias Biológicas". 2ª ed. Caracas. Edit. Grafos, C. A., 1959. "Promedios". 275-329.
- 21 Murray R., Spiegel.: "Statistics". Shaun Publishing Company. New York. 1961.
- 22 Arking, Herbert and Colton, Raymond, R.: "Statistical methods". Barnes and noble, Inc. New York. 1963.
- 23 Bancroft, Huldah: "Introducción a la bioestadística". Buenos Aires. Eudeba, 1969.
- 24 Goodman, Louis S., Gilman, Alfred: "The Pharmacological Bases of Therapeutics". The Macmillan Company. New York. 1970, Fourth edition.
- 25 Litter, Manuel: "Farmacología". Edit. El Ateneo, Buenos Aires. 1964. 3ª edición.
- 26 Beckman, Harry: "Pharmacology. The nature, action and use of drugs". W. B. Saunders company. Philadelphia. 1964. Second edition.
- 27 Sollman, Torald: "A manual of pharmacology and its applications to therapeutics and toxicology". W. B. Saunders company, Philadelphia. Eighth edition. 1957.
- 28 Drill, Víctor A.: "Pharmacology in medicine". La prensa médica mexicana. México. 1969. Third edition.
- 29 Conn, Howard F.: "Current therapy". W. B. Sunders company, Philadelphia, 1966.
- 30 Jesurum, Jessy: "Anestesia local en Odontología. Su elección y técnica de administración". Tesis de grado F. de O. de la U. de A., 1950.
- 31 Nodine, John H., Siegler, Peter E.: "Animal and clinical Pharmacological in drug evaluation". Year book medical publishers, Inc. Chicago. 1964. Vol. 1.
- 32 Slegles, Peter E., Moyer, John H.: "Animal and clinical pharmacological techniques in drug evaluation". Year book medical publishers, Inc. Chicago 1967. Vol. 2.
- 33 Blatteis, Clark M., and Horvarth, Steven M.: "Renal and cardiovascular effects of anesthetic doses of pentobarbital sodium". American Journal of Physiology. Vol. 192, N° 2, February, 1958.
- 34 Bianchi, G.: "Anestetisis locali e A. T. P. sul cuore isolato di rana e sulla acetomiosina muscolare". Farmaco, ediz. Sci. 10-78. 1955.
- 35 Moore, D. C., Bridenbaugh, L. D.: "Oxygen: the antidote for systemic toxic reactions from local anesthetic drugg". The journal of the A.M.A., Vol. 174, N° 7, 842. 1960.
- 36 Wesler, K., Arzneim Forsch. 11, 943. (1961).
- 37 Doll, E. Keul, J., Brechtel, A.: "Presión de oxígeno y saturación de oxígeno en la sangre venosa coronaria y modificaciones de la diferencia en el contenido

- arteriocoronario venoso de  $O_2$  y del riego coronario por la administración de dosis altas de 2,6-bis (diethanolamino)-4,8-dipiperidino-pirimido- (5,4-d) pirimidina (Persantín) (R)" Zeitschrift für Kreislaufforschung. Tomo 55, noviembre. págs. 1076-1097.
- 38 Beisenherz, G., Koss, F., Klatt, L., Binder, R.: "The absorption and excretion of 2,6-bis (diethanolamino)-4,8 dipiperidino-pyrimido (5,4-d) pyrimidine after oral administration". Archives internationales de Pharmacodynamie et de thérapie. Vol. 158, N° 2. Diciembre, 1965.
- 39 Labadie, P.: "L'effect métabolique du dipyridamol". Pathologie-Biologie. Vol. 13. N° 13. N° 1-2. 1965.
- 40 Bunag, R. D., Douglas, C. R., Imai, S. Berner, M.: "Influencia de un derivado de la pirimido-pirimidina sobre la deaminación de la adenosina por la sangre". Circulation Research. Vol. XV, 83-88, Julio, 1964.
- 41 Wiedburg, S. et. al. "Local anesthetics". Progr. Med. Chem. 3: 332-398. 1963.
- 42 Kallow, Werner: "Hidrolisis of local anesthetics by human serum cholinesterase". J. Pharm. Exp. Therap. 104: 122-134. Feb. 1952.
- 43 Von Dardell, Otto and Linhal, Olov.: "A method for comparing the effectiveness of local anesthetics". Acta anaest. Scandinav. 6: 185-200. 1962.
- 44 Wagers, Parke Wayne and Smith, Cedric M.: "Responses in dental nerves of dogs to tooth stimulations and the effects of sistematically administered procaine, lidocaine and morphine". J. Pharm. Exp. Therap. 130: 89-105. Septb. 1960.
- 45 Koppanyi, T.: "The sedative, central analgesic and anticonvulsivants actions of local anesthetics". Amer. J. Med. Sci. 244: 646-654, Nov. 1963.
- 46 Sherman, Harold, Fiasconard, Joseph, E., Clinton Neal: "A comparison of the clinical effectiveness of the higher potency local anesthetics in operative dentistry". JADA. 48: 151-157, 1954.
- 45 Tatum, A. L.; Atkinson, A. J.; and Collins, K. H.: "Acute Cocaine Poisoning, its prophylaxis and treatment in laboratory animals". J. Pharmacol. and Therap. 26: 325-335. Dec. 1925.
- 48 Tatum, A. L.; and Collins, K. H.: "Acute cocaine poisoning and its treatment in monkeys (Macacus rhesus), Arch. Int. Med. 38: 405-409. (Sept.). 1926.
- 49 Guerra, F.: "Farmacología Experimental". U.T.E.H.A. México. 1946. "Corazón aislado de mamífero según Langendorff". Págs. 145-147.
- 50 Bedate H., et. al. "Action of Persantín on hydrocyanic poisoning". Rev. Esp. Fisiol. 22: 25-9, Mar. 69.

## FISIOLOGIA GASTRICA

### HISTORIA

DR. JAIME RESTREPO CUARTAS \*

Spallanzani y Reaumur, iniciaron los primeros trabajos sobre fisiología gástrica. Fue luego Beaumont, quien por una fístula traumática de su paciente Alexis St. Martin, pudo avanzar en el estudio de las secreciones gástricas a fines del siglo XVIII.

Pavlov, estudió a fines del siglo XIX los reflejos condicionados e ideó bolsas gástricas que conservaban su inervación. Sus estudios fueron secundados por Thomas y Heidenhain, quienes idearon otro tipo de fístulas y bolsas denervadas.

De ahí en adelante Wolf y Wolf, Cannon y Carlson, han dado los mayores avances en cuanto a influencias emocionales y motilidad gástrica.

Los últimos estudios de Dragstedt, (1, 2, 3, 4), en la época del cuarenta y posteriormente los de Martinson, Johnson y Jansson, dan la pauta en el conocimiento de los efectos vagales, simpáticos e intrínsecos, así como las influencias hormonales en la secreción del estómago.

*Digestión oral.* La secreción gástrica se inicia desde el mismo momento en que se tiene la percepción de la comida.

La saliva hace solubles los alimentos, digiere los almidones, ablanda la comida, la cubre de mucus y los estímulos de gusto y olfato, así

---

\* Instructor del Servicio de Cirugía General de la Universidad de Antioquia. Instructor del Dpto. de Fisiología de la Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

como el contacto de los alimentos con la faringe y la deglución, hacen que el estómago se distienda en forma receptiva e inicie la secreción ácida.

Los reflejos condicionados estudiados por Pavlov, (5), son de origen central, mientras que los no condicionados son medulares por estímulos del gusto y el olfato.

La saliva contiene amilasas, mucina, Na, K, Ca, Mg, Cl, P, proteínas e iodo, y requiere de glucosa y  $O_2$  para su energía. Así: 1-4 mgs. de glucosa (5.2 cal.), producen 1 ml. de saliva. En el día se producen 1.000-1.500 cc. de saliva los cuales requieren 5.2-7.8 cal/día.

Deglución. El estímulo a ella se produce por acción del nervio laríngeo y es inhibida por acción del glosofaríngeo. La sección del glosofaríngeo produce contracción tónica del esófago por varios días.

El peristaltismo esofágico puede ser primario o secundario. El primario es autónomo por vía refleja medular, pero depende en mucha parte de la acción vagal y simpática. La simpaticectomía bilateral o la vaguectomía unilateral no producen trastornos en la deglución, lo que sí ocurre con la vaguectomía bilateral.

El secundario se produce por reflejos que parten al contacto del bolo alimenticio con la mucosa y no dependen de los nervios extrínsecos.

La presión del esófago activo es de 50-100 cms. de agua lo cual abre el cardias. Esto y la acción relajadora de él a través del Nervio Vago, producen el paso de los alimentos al estómago. Presiones intragástricas de 25 cm. de agua hacen abrir de nuevo el cardias para producir los eructos, mientras que presiones más altas por espasmos gástricos producen el vómito. Este se debe en parte a la acción refleja medular y las vías eferentes provienen de la faringe, vísceras huecas o peritoneo.

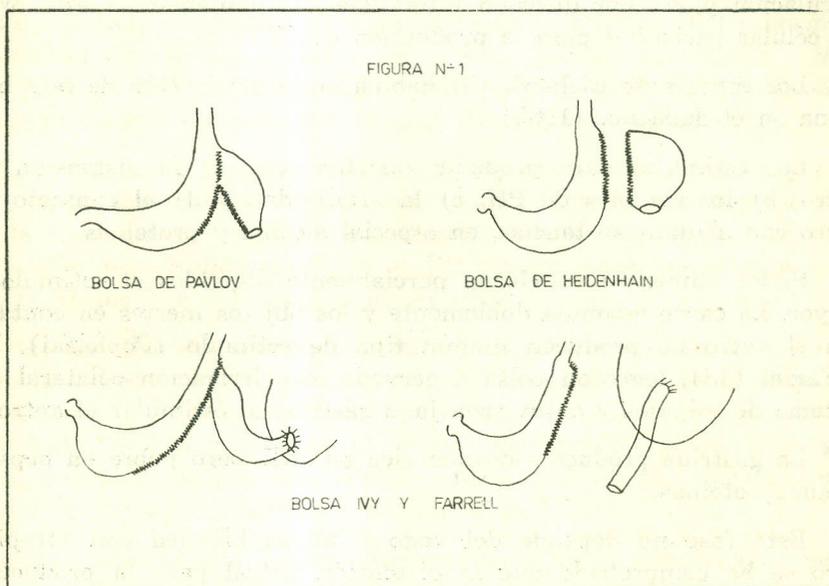
## MECANISMOS ESTIMULADORES DE LA SECRECIÓN GÁSTRICA

1.-Bockus, (6), establece una fase interdigestiva o basal o del apetito, la cual parece depender de un estado tónico del vago y es influenciada por estímulos emocionales (Wolf and Wolf (3), en 1943). Algunos han creído que depende de mecanismos humorales, a través de una vía hipotálamo-hipofisiaria-corticosuprarrenal con liberación de esteroides. Sobre este último particular los estudios de Stempien, en 1969, (8) ponen en duda la acción de los corticoides en la producción

de úlcera péptica, o en la secreción ácida tardía de los pacientes vagotomizados.

En dicho estado hay una permanente secreción de jugo gástrico.

2.- Mecanismo cefálico o vagal. Pavlov, ideó esofagostomías y gastrostomías en perros. Al dar alimentos que no eran recibidos por el estómago, se producía un aumento de la secreción ácida, la cual se abolía con vagotomía. Utilizando igual técnica con bolsas de Heidenhain no se produce ácido en la bolsa denervada. (Ver figura N° 1).



Los estímulos aferentes en esta fase parten, a) de los nervios sensitivos en la boca, b) de la estimulación química de éstos y c) de los estímulos a las papilas gustativas y olfatorias durante la comida; factor que parece ser más importante. La hipoglicemia produce estímulos vagales que aumentan la secreción gástrica, la cual se inhibe por vagotomía. Se sabe además que el vago tiene influencia sobre la producción gástrica, cuando el antro se estimula por distensión.

La secreción producida por el vago es rica en ácido y pepsina. Los estímulos vagales producen además, marcada vasodilatación gástrica, lo cual aumenta el flujo y por lo tanto el metabolismo necesario para el trabajo secretor gástrico. Esta vasodilatación no es, dada ex-

clusivamente por el vago y en ella actúan también las kininas, pues estudios de Martinson (9), muestran que la atropina sólo desciende en un 30% la vasodilatación producida por estímulos vagales.

3.- Fase gástrica, antral u hormonal. Por estímulos en perros con bolsas denervadas de Heidenhain se sabe que cuali y cuantitativamente la secreción antral es igual en la bolsa que en el estómago principal (Mountcastle) (10). Esto explica que los estímulos directos sobre el antro producen liberación de una hormona. (Gástrina de Edkins) (11) (1906). Dicha hormona actúa por dos vías: 1º a través de la circulación y 2º por difusión intersticial; estimulando en esa forma las células parietales para la producción de HCl.

Los estudios de Richard, (8) hablan de la producción de esta hormona en el duodeno. (1969)

Los estímulos para producir gastrina son: a) la distensión del antro, b) los cambios de PH, c) la alcalinidad y d) el contacto del antro con algunas sustancias, en especial alcohol y proteínas.

Si los alimentos ya vienen parcialmente digeridos el estímulo es mayor. La carne estimula doblemente y los objetos inertes en contacto con el antro no producen ningún tipo de estímulo (Popielski). Ivy y Farrel (13), lograron bolsa denervada, con irrigación colateral por sistema de colgajos y obtuvieron jugo gástrico al estimular el antro.

La gastrina produce secreción rica en HCl pero pobre en pepsina y mucoproteínas.

Esta fase no depende del vago y no se bloquea con atropina, pero se ha comprobado que la distensión antral para la producción de HCl, si depende del vago pues se bloquea con atropina y una bolsa gástrica denervada responde poco a los estímulos de distensión producidos en el antro. Además, los anestésicos locales bloquean la producción de gastrina por distensión (Posey), (14), 1969.

Actualmente los derivados sintéticos como la pentagastrina superan la acción de la gastrina.

Hay dos tipos de gastrina, conocidos como I y II, ambos con 17 aminoácidos, los cuales se diferencian por la presencia de sulfato félico en el tipo II.

4.- Fase intestinal. Los alimentos en la luz duodenal estimulan la secreción gástrica incluso en bolsas aisladas y denervadas. Esto también se consigue por distensión duodenal o yeyunal.

Se piensa en factor hormonal y se ha postulado liberación de gastrina duodenal (Richards (12) 1969). La procaina local inhibe este efecto.

## MECANISMOS INHIBIDORES DE LA SECRECIÓN GÁSTRICA

### *Hormonales*

a) La mucosa duodenal produce una hormona: la enterogastrona. Esta disminuye la secreción y la motilidad gástrica. Dicha hormona es estimulada por las grasas y según los estudios de Johnson y Morton (15), en 1969, es independiente de las demás hormonas duodenales. En la orina se aísla como urogastrona con iguales propiedades.

b) La otra hormona producida, la secretina cuya función primordial es estimular la secreción acuosa del páncreas, produce aumento en la secreción de pepsina pero disminuye la secreción de HCl, Esta se activa primordialmente por el PH cuando está en valores entre 3 y 5. (Nakajima y Magee) (16) en 1970.

c) La colecistoquinina no aislada de la pancreozimina, inhibe también la secreción gástrica, incluso la secreción péptica de la secretina. Se activa con PH duodenal de 1 (Nakajima) (16) y con las grasas. Las dosis de colecistoquinina necesarias para inhibir la secreción gástrica, son menores que las utilizadas para contraer la vesícula o estimular la secreción enzimática del páncreas.

Se considera que la estructura química de la colecistoquinina es similar a la de la gastrina. Esto explica que la inhibición producida sea competitiva, por la existencia de un receptor común (las dos tienen un, C-Terminal - Tetrapeptide - amide, en su molécula. (Johnson, Morton) (13). Otras sustancias que inhiben la secreción gástrica por bloqueo a la adenyl ciclase son las prostaglandinas E<sub>1</sub>. (25)

d) Neurogénicas. El sistema nervioso simpático produce también inhibición secretora y motora gástrica, y esto se explica en relación a que el miedo, la depresión y las náuseas pueden producir disminución de la acidez gástrica, así como la ira y ansiedad pueden producir estimulación por mecanismos vagales.

El vago sólo posee inhibición motora receptiva en el fundus.

## Otros

a) La hormona tiroidea al parecer por acción simpática disminuye el ácido clorhídrico y la tiroidectomía lo aumenta.

b) La paratiroides por aumento del calcio inhibe la secreción gástrica, la cual aumenta con paratiroidectomía.

c) El tiroides desecado posee un factor que aumenta la secreción gástrica y disminuye la resistencia de la mucosa a la erosión, lo cual favorece la formación de úlcera péptica.

## TIPOS DE SECRECIÓN GÁSTRICA

Total de secreción gástrica en 24 horas: 1-1.5 litros.

1.4 mEq x hora y 18 mEq en 12 horas nocturnas.

165-170 mEq por litro de jugo gástrico puro.

1.- Componentes orgánicos: a) Pepsina. Los gránulos zimógenos de las células principales producen pepsinógeno. Este por acción del HCl se convierte en pepsina. El PH ideal para esta acción es 2 (1.2 a 2.4). Por encima de 4.5 hay neutralización proteolítica. La secreción de pepsinógeno se produce por acción parasimpática y es inhibida con anticolinérgicos.

El pepsinógeno tiene un peso molecular de 42.000 y no posee actividad proteolítica.

La pepsina tiene un PM de 34.500 y se elimina en la orina como uropepsina. Este es quien posee la acción proteolítica.

b) Mucus: Producido por las células mucosas existentes principalmente sobre la región pilórica. Su secreción es neutra o ligeramente alcalina.

Su acción defensiva la comparte con las células columnares epiteliales de rápida regeneración.

Químicamente es una mucoproteína y presenta 3 formas.

Mucus soluble: producido en las células epiteliales. Su acción es cubrir la mucosa para protegerla.

Mucoproteosa: derivada de la mucoproteína. Se encuentra aumentada en la gastritis atrófica y en la anemia perniciosa.

Mucoproteína: identificada como el factor intrínseco de Castle's, es producida por estímulo vagal.

El factor intrínseco. Es indispensable para que unido al factor extrínseco, (Cianocobalamina o vitamina B<sub>12</sub>, producida en hígado y músculo), evite la producción de la anemia perniciosa. Se requiere además en la síntesis de Hb y eritrocitos.

Los estudios de Kowalewski-Chmura, en 1969, (19) demuestran que la solución salina hipertónica barre la mucosa y la hace propensa a la ulceración por estimulación histamínica.

2.- Componentes inorgánicos. a) HCl: producido en las células parietales de el estómago e indispensable para la activación del pepsinógeno. Es requerido además para evitar la proliferación bacteriana.

Normalmente se producen 165-170 mEq por litro de HCl (0.6%) pero depende del volumen de rata de secreción.

El estómago no posee grandes cantidades de Cl o hidrógeno en su mucosa.

Existen varias teorías en la formación de HCl, una de ellas serían las siguientes combinaciones químicas:



anhidrasa

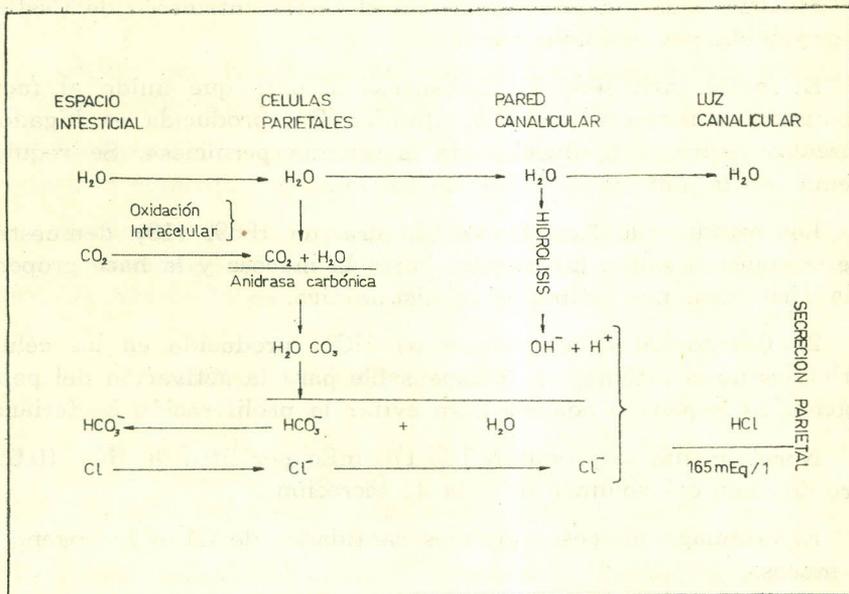


carbónica

La secreción gástrica requiere de el equivalente en radicales bases en la sangre. La sangre venosa del estómago contiene menos cloro y más bicarbonato.

Hollander, sostiene que el HCl se forma por hidrólisis de los cloruros neutros (NaCl). La pared del canal intracelular es permeable al agua e iones Cl o H. Los tampones resultantes se alcalinizan y pasan a la sangre. (Sodeman). (20)

El mismo Hollander, esquematiza la producción de ácido clorhídrico como sigue (Mounteastle). 10)



La energía mínima libre en perros para producir 1 litro de secreción de las células parietales, que contengan 159 mEq de  $H^+$ , 7 mEq de K y 166 mEq de  $Cl^-$ , es de 1.532 calorías. Por ello la vascularización y el aporte de oxígeno se aumenta durante la digestión por acción vagal y de las kininas.

Según Womack, (Sodeman) (20), este aumento de requerimientos de  $O_2$  y el flujo mayor hacia el estómago, tienen lugar por el cierre de las anastomosis arteriovenosas que normalmente derivan el flujo del estómago en reposo. La histamina además de su aumento de secreción produce vasodilatación esplácnica, lo cual aumenta la secreción, mientras la adrenalina la inhibe por vasoconstricción.

El HCl es necesario para la absorción del calcio y la gastrectomía favorece la osteoporosis.

b). Cl, Na, fosfatos, bicarbonatos y proteínas son excretadas normalmente por la mucosa gástrica, en pequeñas cantidades.

### SUSTANCIAS QUE AFECTAN LA SECRECIÓN GÁSTRICA (BOCKUS) (6)

#### *Estimulantes:*

Histamina (Histalog.) Local o parenteral estimula la secreción a través del vago. Se inhibe con anticolinérgicos pero no con antihista-

mínicos. Produce además vasodilatación esplácnica. La acción de la histamina se bloquea con las prostaglandinas E<sub>1</sub>.

Alcohol: Local o parenteral por estímulo antral.

Cafeína: Actúa por estímulo al SNC o directamente sobre las células parietales y principales en la producción de HCl y pepsina.

Colinérgicos (Metacolina Urecolina): Por estímulo vagal. Estimula la secreción, la cual se inhibe con anticolinérgicos (atropina).

ACTH y corticoides: Al parecer estimulan la producción del HCl pero sólo si se dan por tiempo prolongado. Según Stempien, (8) los corticosteroides no poseen esta acción.

Reserpina: Por acción vagal estimula y se inhibe con vagotomía. Produce además depresión de los simpaticomiméticos a nivel del SNC y periférico.

## MOTILIDAD GÁSTRICA

### *Peristaltismo*

Cannon, (21-22), en 1912 estudia por radiografías los movimientos gástricos, mediante comidas baritadas.

Carlson, (23), en 1916 encuentra 3 tipos de ritmos peristálticos. Tipo I, son ondas monofásicas de 5-15 segundos y 5-15 cms. de presión de agua. Se llaman ondas de mezcla. Tipo II con 15 a 20 cms. de presión y de tipo propulsivo. Tipo III son superposiciones de ondas I y II con aumento del tono gástrico.

Inervación. a) El vago estimula la contracción gástrica y posee fibras inhibitoras que producen destensión fúndica y vasodilatación. Ambas producen aumento de secreción. (Jansson). (24). b) El simpático produce inhibición y corre por vía esplácnica.

Estos tipos de inervación extrínseca poseen conexiones sinápticas en las paredes del estómago con los plejos de Auerbach y Meissner del sistema nervioso intrínseco (c) (Martinson). (9)

Las fibras eferentes vagales vienen de los núcleos dorsales motores y poseen influencia cortical. Las fibras aferentes vagales poseen mecano y quimorreceptores, mientras que las aferentes espláncicas llevan información nociceptiva visceral.

La inhibición vagal producida durante cualquier laparotomía, o

la receptiva fúndica, o la llevada a efecto por estímulos peritoneales o viscerales parece producirse a través de las conexiones con los plejos mientéricos submucosos. Las inhibiciones vagales no se bloquean con atropina por lo cual se sugiere que son adrenérgicas, pero tampoco son bloqueadas por las series de bloqueadores alfa o beta. Sólo se sabe que la histamina, 5HTT, bradikininas y gastrina poseen efecto relajador. (Martinson). (9)

La motilidad gástrica depende esencialmente del sistema nervioso intrínseco, pero el simpático y el parasimpático lo influncian.

Tono gástrico. Para la iniciación del peristaltismo se necesita determinado tono. Si este es alto el peristaltismo se inicia más fácil. (Cannon). Las ondas perstálticas tipo I de Carlson se consideran ondas de tono.

El tono no depende de la inervación extrínseca pero si es influenciado por esta. La vagotomía inicialmente produce disminución de él, pero luego este se aumenta y según Martinson, (9), el tono es dado por vía central y es disminuido por las fibras inhibidoras vagales. Al cortarse el vago el tono aumenta. Ya vimos que un tono alto favorece el peritaltismo.

La tonicidad es importante en los mecanismos de producción ulcerosa. Un estómago hipertónico es propenso a la úlcera duodenal y uno átono a la úlcera gástrica.

#### *Función motora:*

1.- Los estímulos faríngeos y el acto de deglutir producen inhibición receptiva fúndica con vasodilatación y secreción acidopéptica. No se inhibe el tono en esta etapa.

2.- Al caer la comida se inician las ondas I de mezcla. La comida se coloca en estratos y el HCl afecta primero los alimentos en contacto con la gran curva.

3.- Las ondas tipo II se inician en la incisura angularis y de ahí se dirigen hacia el píloro. El estímulo de iniciación parece ser la distensión antral por los alimentos.

4.- La porción del cardias parece permanecer quieta y es asiento de una contracción tónica que presiona sobre la masa alimenticia, para dirigirla hacia la zona activa del antro. Alvarez, sugiere la existencia de un marcapaso en cardias, el cual rige las contracciones peristálticas

y Weber y Kohatsu, descubren dicho marcapaso en perros, el cual se encuentra localizado en la curva mayor sobre el cuerpo gástrico. (25)

5.- Las ondas son miogénicas y persisten destruyendo la continuidad de los plejos.

6.- Dichas ondas dirigen el bolo hacia el píloro llegando a él como una masa fluida y homogénea ya mezclada con las amilasas, HCl y pepsina.

Vaciamiento gástrico. El antro, píloro y duodeno funcionan como una unidad neuromuscular. Los movimientos se mantienen con un gradiente de presión de 3-4 cms. de agua. Las ondas propulsivas tipo II producidas por distensión antral y que van desde la incisura angularis hasta el píloro (ondas circulares), producen relajación del esfínter pilórico. La presión gástrica es de 4-6 cms. de agua y la duodenal de 2 a 4 cms. Esta diferencia hace pasar selectivamente los alimentos. Al pasar, desencadenan una contracción del esfínter, la cual va aumentando la presión del antro a 30 cms. de agua, presión que termina de hacer pasar los alimentos. El cierre final del esfínter, inicia la contracción duodenal y esta origina una presión intraduodenal de 15-30 cms. de agua, la cual lleva el bolo alimenticio hacia la parte terminal del duodeno. El reflujo se evita por el cierre total del esfínter pilórico.

Estos ciclos se suceden de 3 a 5 por minuto. Cada ciclo evacua 3 cms. de jugo gástrico y alimentos. En 1 hora se evacuan aproximadamente 500 cc.

#### Inhibidores del vaciamento:

a) Las cicatrices, tumores, compresiones o hipertrofias pilóricas, b) La hipokalemia, la acidosis o las neuropatías diabéticas, c) La vagotomía y los anticolinérgicos, d) La hiper o hipoosmolaridad cuyo retardo trata de compensar la osmolaridad, e) Los sólidos, las grasas, f) Los dolores viscerales y los estados emocionales que incluyan depresión o miedo, g) La hipotonicidad, h) La secretina, colecistoquinina-pancreozinina y enterogastrona, por acción del HCl y las grasas, i) Las cirugías abdominales y distensiones viscerales por estímulo simpático, j) Estímulos sobre el "área de defensa" en el hipotálamo, a través del simpático. (Jansson). (24)

La vía inhibitoria se produce por reflejos enterogástricos y no depende del vago pues la vagotemía no los termina, ni depende del

simpático pues tampoco se terminan con esplennectomía. (Sólo producen ligera depresión).

#### Excitadores:

- a) Colinérgicos.
- b) Hipertonicidad gástrica.
- c) Aumento en el volumen gástrico y comidas líquidas.
- d) *El hambre*, al producir aumento del tono.
- e) Posiciones en decúbito lateral derecho.
- f) Estados emocionales de agresividad o ira (Wolf and Wolf). (3).

NOTA: La gravedad no influye mayormente en el vaciamiento gástrico (Aylett-Wastell). (26).

Hambre e inanición. Las contracciones de hambre aparecen a los pocos días y luego van disminuyendo hasta desaparecer.

Carlson y Luckhardt, se sometieron a estado de ayuno durante 4 días; en este tiempo sólo ingirieron líquidos. Durante 3 días presentaron apetito y manifestaron sensaciones de náuseas, cefalea y excitación del sistema nervioso. Además de esto taquicardia, vasodilatación y sialorrea independiente de la secreción del apetito. Al tercer día hubo ardor epigástrico y al cuarto se perdió el apetito hasta llegar a presentar indiferencia.

Durante este estado hubo permanente secreción de ácido y la recuperación posterior fue lenta. Pequeñas cantidades de comida, provocaban cese de las contracciones peristálticas, por 20 a 30 segundos. Estudios recientes de Bloon-Ross y colaboradores, (27) en 1970, demuestran que la sensación de hambre se presenta haya o no contracciones peristálticas.

### R E S U M E N

Se presenta un revisión de los aspectos fisiológicos de la secreción gástrica. Se trata de seguir una secuencia histórica, así como de hacer una correlación con la fisiopatología de las úlceras duodenal y gástrica. El fin es dar las bases para una comprensión moderna, en el tratamiento racional de la úlcera péptica.

### S Y N O P S I S

This is a Review of the Physiological aspects of the gastric secretion. The subject has been reviewed trying to follow a historical se-

quence and correlating this to the evolution in the Knowledge of the Physiopathology of the duodenal as well as the gastric ulcer. This review also tries to give a physiological basis to understand the rationale in the modern treatment - medical or surgical - of the peptic ulcer.

#### REFERENCIAS:

- 1 Dragstedt LR y Owens F. M. Jr.: Supradiaphragmatic Section of the vagus Nerves in treatment of Duodenal Ulcer. Proc. Soc. For Exper. Biol. Med. 53: 152-154, 1943.
- 2 Dragstedt LR: Vagotomía y gastroenterostomía o piloroplastia: Técnica actual, clínicas quirúrgicas de Norteamérica, Vol. 1: 23, 1961.
- 3 Dragstedt Section of vagus nerves to stomach in treatment of peptic ulcer Surg. Gynec. Obst. 83: 547-549, 1946.
- 4 Dragstedt LR, Palmer WL. Supradiaphragmatic section of vagus nerves in treatment of duodenal and Gastric Ulcers. Gastroenterology 3: 450-462, 1944.
- 5 Pavlov. The work of the digestive glands London Chas. Griffin and Co. Ltd. 1902.
- 6 Bockus. Gastroenterologia 2a. ed.: 275-278, 1963, W. B. Saunders Co.
- 7 Wolf and Woffl. Human gastric function an experimental study of a man and his stomach, London 1943.
- 8 Stempien. Neuro-endocrine influence on human gastric secretion. The American Journal of Digestive Diseases. 14: 875, 1969.
- 9 Martinson. The efferent vagal control of the Stomach. Acta Physiologica Scandinavica. Vol. 65, supplementum 255, 1965.
- 10 Mountcastle. Medical Physiology. The C. V. company 1968, pag. 381.
- 11 Edkins J. S. The chemical mechanism of gastric secretion J. Physiol. 34: 133, 1906.
- 12 Richards-Andersson. Effect of antrectomy on gastric secretion following. Duodenal exclusion Amer. Journ. of Digestive Diseases. 14: 267, 1969.
- 13 Ivy and Farrel. Contributions to the Physiology of gastric secretion. The proof of a humoral Mechanism, An J. Physiol. 74: 639, 1925.
- 14 Posey. Inhibition of food stimulated gastrin release by a. topical. anesthetic, osethazaine. Amer. Journal of Digestive Diseases. 14: 797, 1969.
- 15 Johnson and Morton. Effects of fat, secretion, and cholecystokinin on histamine stimulated gastric secretion Amer. Journ. of Physiology. Vol. 216: 1176, 1969.
- 16 NaKajima. Influencias de acidificación duodenal sobre ácido y pepsina en secreción gástrica en perros. Amer. Journal of Physiology. Vol. 218, No. 2, 1970.
- 18 Hypothesis on Physiological Roles of Prostaglandins. Horton, Physiological Reviews 49: 122, January 1969.
- 20 Kowalewski-Chmura. Experimental deficiency of gastric "Mucus Barrier", its effect on gastric secretion and on the formation of acute gastric ulcer in rats infused with Histamine for 24 hours. Amer. J. of Digestive Diseases. Vol. 14 No. 11, 1969.
- 20 Sodeman. Fisiopatología Clínica. pag. 466 a 470, 3a. edición, 1961, Editorial Interamericana.
- 21 Cannon. The movements of the stomach studied by means of the roetgen rays. Amer. J. Physiol. 1: 359, 1898.
- 22 Cannon W. B. and Blake J. B. Gastroenterostomy and Phyloroplasty. Ann. of Surg. Vol. XXXVII: 25, 1903.
- 23 Carlson. Control of hunger in health and disease. Chicago, University of Chicago Press. 1916.
- 24 Jansson. Extrinsic nervous control of gastric motility in cat. Acta Physiologica Scandinavica suplementum. 326, 1969.
- 25 Weber y Kohatsu, Pacemaker localization and electrical conduction. Patterns in the canine stomach. Gastroenterology 59: 717, Nov. de 1970.
- 26 Aylett-Wastell. Gastric secretion and emptying before and after vagotomy and Phyloroplasty, with and without continuous infusion of pentagastrin. Amer. Journ. of Digestive Diseases. 14: 245, 1969.
- 27 Bloom-Ross and Cols. Gastric and Duodenal Motility, food intake and hunger measured in man during a 24 hr. Period. The Amer. Journal of Digestive Disease, 15: 719, 1970.