

A N A L E S
DE LA
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS
DE LA PLATA

UNIVERSIDAD NACIONAL DE LA PLATA

ANALES
DE LA
FACULTAD
DE
CIENCIAS MEDICAS
DE LA PLATA

TOMO XV



Talleres Gráficos "FANETTI"
1171 - MEXICO - 1171
Buenos Aires

—
1948

**AUTORIDADES DE LA UNIVERSIDAD NACIONAL
DE LA PLATA**

RECTOR:

Prof. Dr. CARLOS I. RIVAS

SECRETARIO GENERAL:

Prof. Dr. VICTOR M. ARROYO

PRO-SECRETARIO GENERAL:

Sr. ENRIQUE I. ROSSI

AUTORIDADES DE LA FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS

Decano

Prof. Dr. JULIO H. LYONNET

Vice-Decano

Prof. Dr. HERNAN D. GONZALEZ

Secretario

Dr. HECTOR J. BASSO

Pro-Secretario

Sr. RAFAEL G. ROSA

CONSEJEROS TITULARES

Prof. Titular	Dr. Diego M. Argüello
" "	" Federico E. Christmann
" "	" Roberto Gandolfo Herrera
" "	" Hernán D. González
" "	" Luis Irigoyen
" "	" Fidel A. Maciel Crespo
" Adjunto	" Víctor A. E. Bach
" "	" José F. Morano Brandi
" "	" Enrique A. Votta
" "	" Herminio L. Zatti

CONSEJEROS SUSTITUTOS

Prof. Titular	Dr. Carlos V. Carreño
" "	" Inocencio F. Canestri
" "	" Pascual R. Cervini
" "	" Alberto Gascón
" "	" Rómulo R. Lambre
" "	" Julio R. Obiglio
" "	" Rodolfo Rossi
" Adjunto	" Victorio Nacif
" "	" Ramón Tau
" "	" Emilio E. Tolosa
" "	" Manuel M. Torres

PROFESORES HONORARIOS

Dr. Ameghino Arturo
„ Rophille Carlos
„ Greco Nicolás V.
„ Soto Mario L.

PROFESORES TITULARES

Dr. Argüello Diego M. - Cl. Oftalmológica
„ Baldassarre Enrique C. - F. F. y T. Terapéutica
„ Bianchi Andrés E. - Anatomía y F. Patológicas
„ Caeiro José A. - Patología Quirúrgica
„ Canestri Inocencio F. - Medicina Operatoria
„ Carratalá Rogelio - Toxicología
„ Carreño Carlos V. - Higiene y M. Social
„ Cervini Pascual R. - Pediatría y Pueric.
„ Corazzi Eduardo S. - Patología Médica, 1ª cátedra
„ Christmann Federico E. - Cl. Quirúrgica
„ Cicardo Vicente H. - Física Biológica
„ D'Ovidio Francisco R. - P. y Cl. de la Tuberculosis
„ Errecart Pedro L. - Cl. Otorrinolaringológica
„ Florianj Carlos - Parasitología
„ Gandolfo Herrera Roberto - Cl. Ginecológica
„ Girardi Valentín C. - Ortopedia y Traumatología
„ González Hernán D. - Cl. de E. Infecciosas y P. T.
„ Gascón Alberto - Fisiología
„ Irigoyen Luis - Embriología e H. Normal
„ Lambre Rómulo R. - Anatomía Descriptiva
„ Loudet Osvaldo - Cl. Psiquiátrica
„ Lyonnet Julio H. - Anatomía Topográfica
„ Maciel Crespo Fidel A. - Semiología y Cl. Proped.
„ Manso Soto Alberto E. - Microbiología
„ Martínez Diego J. J. - Patología Médica, IIª cátedra
„ Mazzel Egidio S. - Clínica Médica, IIª cátedra
„ Montenegro Antonio - Cl. Genitourológica
„ Monteverde Victorio - Cl. Obstétrica N. y P.
„ Obiglio Julio R. - Medicina Legal
„ Othaz Ernesto L. - Cl. Dermatosifilográfica
„ Rivas Carlos I. - Cl. Quirúrgica 1ª Cát.
„ Rossi Rodolfo - Clínica Médica, Iª cátedra
„ Sepich Marcelino J. - Cl. Neurológica
„ Stoppani Andrés O. M. - Química Biológica
„ Uslenghi José P. - Radiología y Fisioterapia

PROFESORES ADJUNTOS

Dr. Aguillar Giraldes Diego J. - Cl. Pediatría y Pueric.
„ Acevedo Benigno S. - Química Biológica
„ Andrieu Luciano M. - Clínica Médica
„ Bach Víctor Eduardo - Clínica Quirúrgica
„ Baglietto Luis A. - Medicina Operatoria
„ Baila Mario Raúl - Clínica Médica

„ Bellingi José - Pat. y Cl. de la Tuberculosis
„ Bigatti Alberto - Cl. Dermatosifilográfica
„ Briasco Flavio J. - Cl. Pediátrica y Pueric.
„ Calzetta Raúl V. - Semiología y Cl. Proped.
„ Carri Enrique L. - Parasitología
„ Castedo César - Clínica Neurológica
„ Castillo Odena Isidro - Ortopedia y Traumatología
„ Ciafardo Roberto - Clínica Psiquiátrica
„ Conti Alcides L. - Cl. Dermatosifilográfica
„ Correa Bustos Horacio - Cl. Oftalmológica
„ Curcio Francisco I. - Cl. Neurológica
„ Chescotta Néstor A. - Anatomía Descriptiva
„ Dal Lago Héctor - Ortopedia y Traumatología
„ De Lena Rogelio E. A. - Higiene y M. Social
„ Dragonetti Arturo R. - Higiene y M. Social
„ Dussaut Alejandro - Medicina Operatoria
„ Echave Dionisio - Química Biológica
„ Fernández Audicio Julio César - Cl. Ginecológica
„ Fuertes Federico - Cl. de E. Infecciosas y P. T.
„ García Olivera Miguel Angel - Medicina Legal
„ Cartelli Natalio - Cl. Genitourológica
„ Garibotto Román C. - Patología Médica
„ Giglio Irma C. de - Cl. Oftalmológica
„ Giroto Rodolfo - Cl. Genitourológica
„ Gotusso Guillermo O. - Cl. Neurológica
„ Guixa Héctor Lucio - Cl. Ginecológica
„ Ingratta Ricardo N. - Cl. Obstétrica
„ Lascano Eduardo Florencio - Anatomía y F. Patológicas
„ Lozano Federico S. - Clínica Médica
„ Logascio Juan - Patología Médica
„ Loza Jullo C. - Higiene y M. Social
„ Manguel Mauricio - Clínica Médica
„ Marini Luis C. - Microbiología
„ Martínez Joaquín D. A. - Semiología y Cl. Proped.
„ Matusевич José - Cl. Otorrinolaringológica -
„ Meilij Elías - Pat. y Cl. de la Tuberculosis
„ Michelini Raúl T. - Cl. Quirúrgica Cátedra II
„ Morano Brandi José Francisco - Cl. Pediátrica y Pueric.
„ Moreda Julio M. - Radiología y Fisioterapia
„ Nacif Victorio - Radiología y Fisioterapia
„ Naveiro Rodolfo - Patología Quirúrgica
„ Negrete Daniel Hugo - Pat. y Cl. de la Tuberculosis
„ Pereyra Roberto F. - Cl. Oftalmológica
„ Prieto Díaz Herberto - Embriología e H. Normal
„ Penin Raúl Pedro - Clínica Quirúrgica
„ Prini Abel - Cl. Otorrinolaringológica
„ Polizza Amleto - Medicina Operatoria
„ Ruera Juan - Patología Médica
„ Sánchez Héctor J. - Patología Quirúrgica
„ Taylor Gorostiga Diego J. - Cl. Obstétrica
„ Trinca Saúl T. - Cl. Quirúrgica Cátedra II
„ Torres Manuel María del C. - Clínica Obstétrica
„ Tropeano Antonio - Microbiología

- .. **Tolosa Emilio** - Cl. Otorrinolaringológica
- .. **Vanni Edmundo O. U. F.** - Semiología y Cl. Proped.
- .. **Vázquez Pedro C.** - Patología Médica
- .. **Votta Enrique A.** - Patología Quirúrgica
- .. **Tau Ramón** - Semiología y Cl. Proped.
- .. **Zabludovich Salomón** - Clínica Médica
- .. **Zatti Herminio L. M.** - Cl. de E. Infecciosas y P. T.

LIBERACION DE HISTAMINA POR LOS TEJIDOS DURANTE EL "SHOCK" POR TRANSFUSION DE SANGRE INCOMPATIBLE

POR EL DOCTOR V. H. CICARDO

Profesor titular de Física Biológica

La inyección de sangre heterógena en el campo experimental, desencadena en los animales trastornos semejantes a los observados en el hombre como consecuencia de transfusiones de sangres incompatibles. Se registran accidentes inmediatos, ligeros o graves, que pueden determinar estados de shock y llevar a la muerte, y accidentes tardíos condicionados por perturbaciones renales que provocan oliguria o anuria. Si bien la patogenia de esta última complicación parece explicarse por el bloqueo de los túbulos renales y por el vasoespasma renal por los productos de desintegración globular, la causa del shock, asociado por lo general a una reacción hemolítica, no ha sido aún bien establecida. Dada la semejanza de los cuadros sintomatológicos, el mecanismo de producción del colapso cardiovascular que caracteriza al shock postransfusional debe ser semejante al de la crisis hemoclásica de Vidal.

Bayliss (1920), en sus estudios experimentales sobre gatos y perros, llega a la conclusión que los trastornos serios de la transfusión de sangre incompatible no son debidos a la hemólisis en sí, sino más bien a las proteínas extrañas del suero que condicionan una reacción del tipo anafiláctico. Tzanck (1922) y Dike (1926) sostienen igualmente que el shock es debido a

la formación de anafilotoxinas por la introducción de hematíes heterógenos. El síndrome hemolítico tendría el valor de una traducción clínica y no el de un mecanismo patogénico necesario y suficiente para la producción de los accidentes. Las albúminas extrañas y no la hemólisis serían las que desempeñan un papel esencial. Bogomoletz y Nina Medvedeva (1939) admiten que los fenómenos de coloidoclasia acompañan a toda transfusión, sea ésta de sangre compatible o no, y que la coloidoclasia por héterotransfusión (del perro al conejo) se traduciría por una labilización progresiva de los prótidos tisulares. Según los investigadores precedentes, el hígado fija y labiliza los prótidos extraños, como lo demostraría el aumento de las proteínas a nivel de este órgano.

Si bien el shock por transfusión es homologado por algunos autores a los fenómenos de anafilaxia, existe en general una gran obscuridad en el mecanismo patogénico del colapso cardiovascular y trastornos consiguientes que caracterizan la inyección de sangre heterógena. No se ha establecido si se trata de un fenómeno de origen central por depresión de los centros vasomotores, o si es debido a sustancias hipotensoras liberadas por los glóbulos lisados o por los tejidos que han fijado las proteínas heterógenas. El planteamiento de este problema ha sido el motivo de estas investigaciones.

METODO

Las experiencias fueron realizadas sobre 30 perros y 10 conejos anestesiados con nembutal (barbiturato etil sódico), a los cuales se les inyectaba cantidades variables entre 0,5 y 20 centímetros cúbicos de sangre citratada o heparinizada, glóbulos o plasma provenientes del hombre, vaca, conejo o perro. El shock se apreciaba por la caída de la presión arterial que se registraba a nivel de la carótida y por las perturbaciones de los movimientos respiratorios que se inscribían por medio de neumógrafos en conexión con una cápsula de Marey. Para la

obtención de caídas transitorias de la presión, se inyectaba pequeñas cantidades de sangre heterógena, mientras que las cantidades elevadas se reservaban para cuando se deseaba obtener una caída duradera de la presión, o sea, el estado de shock. Las cantidades necesarias para la obtención del estado de shock variaban según la reactividad particular de cada animal.

Para establecer el papel del hígado en las reacciones vasculares que producen las transfusiones heterógenas, se excluyó este órgano en algunos perros, por medio de una ligadura del pedículo hepático y se practicó una fístula de Eck, efectuando la anastomosis porta-cava.

Teniendo en cuenta la semejanza entre el shock postransfusional y el shock anafiláctico, se recurrió al benadryl, anti-histamínico que se inyectaba en cantidades de 3 miligramos por kilo, para comprobar si se impedía o disminuía la caída de la presión arterial, como se observa en el shock anafiláctico. En caso de resultar positiva esta experimentación, podría admitirse la intervención de histamina en el mecanismo patogénico de las reacciones postransfusionales.

Como complemento se estudió el volumen globular por medio de hematocritos, el potasio del plasma por el método de Kramer y Tisdall modificado por Marenzi y Gerschman, y el fósforo total ácidosoluble del plasma por el método de Fiske y Subbarow. Estos elementos, como es sabido, sufren modificaciones en los distintos estados de shock.

RESULTADOS

a) *Experiencias en perros.* — En el perro, la inyección de 0,5 centímetros cúbicos de sangre de conejo es suficiente para producir una brusca e intensa caída de la presión arterial que llega a alcanzar hasta 100 mm. de Hg., disminución de la frecuencia cardíaca y polipnea con disminución de la amplitud respiratoria. Estos trastornos desaparecen alrededor de los 5

minutos y pueden reproducirse una serie de veces reiterando las inyecciones; hasta que finalmente el animal se mantiene con presiones bajas inferiores a 70 mm. de Hg., entrando en estado de shock, del cual puede o no recuperarse al cabo de algunas horas. La cantidad de sangre necesaria para obtener un descenso duradero de la presión arterial varía según los animales. La sangre humana y la de vaca producen exactamente los mismos trastornos, pero revelan menor actividad que la sangre de conejo, siendo necesarias mayores cantidades para desencadenar el shock.

Dada la similitud de los síntomas de los animales inyectados con sangre heterógena, con la anafilaxia y con los obtenidos con inyecciones de histamina, se trató de prevenir el shock con inyecciones endovenosas de benadryl, antihistamínico sintético, que ha resultado eficaz como antianafiláctico según las investigaciones de Loew, Kaiser y Moore (1945), Selle (1946), Ellis (1946), Friedlander y colaboradores (1946), etcétera. En nuestras experiencias conseguimos disminuir considerablemente el colapso cardiovascular que produce la transfusión de sangre incompatible, con el benadryl. En perros que antes de la inyección del antihistamínico acusaban descensos de la presión hasta 10 mm. de Hg., después de la administración de 3 miligramos por kilo, de esta droga, la caída alcanzaba a 70 mm. o bien no se producía (Fig. 1).

La acción antihistamínica se evidenciaba con pequeñas cantidades de sangre; con grandes transfusiones, el antagonismo no era tan neto. Igualmente el benadryl era incapaz de

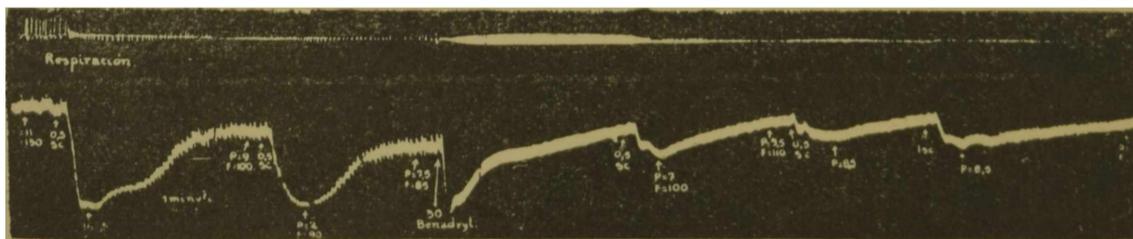


Figura 1. — Variaciones de la presión arterial y de la respiración del perro por inyecciones de sangre de conejo (s. c.), antes y después del benadryl

producir la recuperación de los animales fuertemente shockeados.

Con el objeto de establecer en el mecanismo del shock la participación que correspondía a las proteínas plasmáticas y

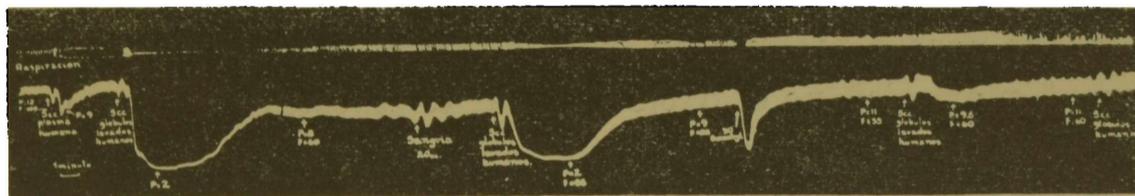


Figura 2. — Diferencias entre las reacciones producidas en el perro por las infecciones de plasma y glóbulos lavados, antes y después del benadryl

a las provenientes de la desintegración globular, se inyectaron animales con plasma y luego con glóbulos lavados repetidas veces con solución fisiológica. Los gráficos de la presión arterial y de la respiración revelaban que los trastornos sólo se regis-

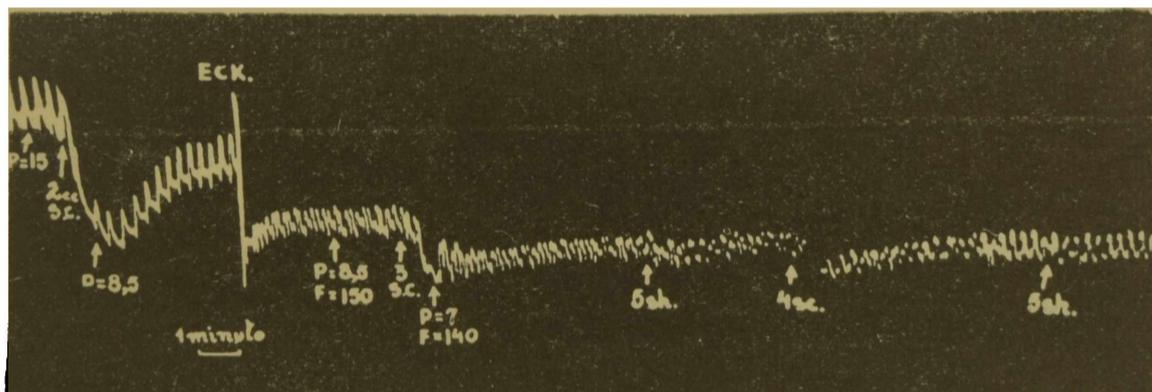


Figura 3. — Perro con exclusión del hígado de la circulación por ligadura del pedículo y fístula de Eck. Obsérvese la pequeña o nula caída de la presión arterial después de la inyección de sangre de conejo (s. c.) y sangre humana (s. h.)

traban con inyecciones de glóbulos. El plasma de vaca o de hombre no afectaban mayormente las curvas de la presión y de la respiración (Fig. 2).

La exclusión del hígado por ligadura del pedículo y fístula

de Eck determinaba caídas de la presión poco acentuadas cuando se practicaban las transfusiones, lo que indicaría que la liberación de histamina o substancia semejante, se realiza principalmente en este órgano, participando los otros tejidos con una liberación mucho menor (Fig. 3).

b) *Experiencias en conejos.* — Si bien la inyección de sangre de conejo produce en el perro una intensa caída de la presión arterial, no es dable observar el fenómeno inverso. Las inyecciones de sangre de perro, lo mismo que las inyecciones de histamina, producen en el conejo ligero aumento de la presión arterial en lugar de hipotensión (Fig. 4).

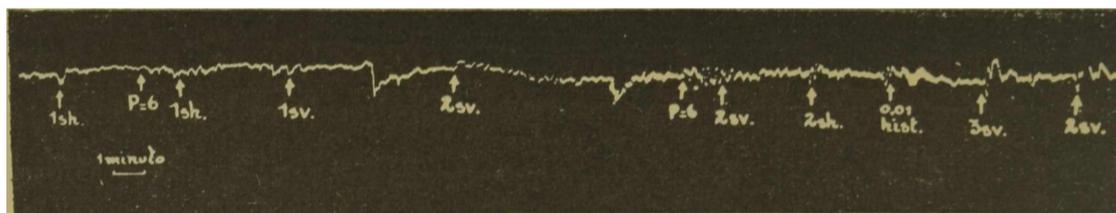


Figura 4. — Conejo inyectado con sangre humana (s. h.), sangre de vaca (s. v.), e histamina. La presión arterial se conserva o tiende a subir en lugar de bajar

Las inyecciones de grandes cantidades de sangre al conejo producen muerte brusca, sin el estado de shock previo que caracteriza al perro, lo que hace presumir que el fenómeno, más que a una acción tóxica de la sangre, deba atribuirse a una sobrecarga cardíaca. Por esta razón, el benadryl en estos animales no manifiesta ninguna acción beneficiosa.

c) *Volumen globular y electrólitos.* — En los perros en estado de shock histamínico, anafiláctico, traumático, etc., se registran modificaciones del volumen globular y de los electrólitos del plasma. En los perros en pleno estado de shock por transfusión de sangre incompatible, se comprueba, en forma constante, aumento del volumen globular y del fósforo total ácidosoluble del plasma, así como variaciones no significativas con respecto al potasio (Cuadro I).

C U A D R O I

Volumen globular, potasio y fósforo total ácido soluble del plasma de perros, antes y durante el shock por inyección de sangre heteróloga

Exp. N°	<i>Antes</i>					<i>Durante el shock</i>				
	Presión arterial	Frecuenc. cardíaca	Volumen globular	Potas. Mg %	Fósfor. Mg %	Presión arterial	Frecuenc. cardíaca	Volumen globular	Potas. Mg %	Fósfor. Mg %
1	11	130	52	18	4.3	3.5	110	60	21	7.9
2	11	130	45	19	5.3	5.5	90	54	14.5	6.6
3	9	150	36	18	5.7	3	100	41	24	7.0
4	15	160	47	16	4.6	2	160	53	21	8.3
5	11	160	46	13	3.1	3	120	50	13	4.7
6	14	160	54	18	3.0	8	140	57	14	4.3
7	8.5	140	32	16	6.1	4	150	36	12	5.3
8	14	150	44	18	—	6	130	48	16	—
9	13	170	52	22	—	6	120	61	28	—
10	10	130	46	18	6.4	4.5	110	64	16	7.9
11	16	150	49	19	3.9	6.5	150	53	14	3.3
12	14.5	—	45	17	4.3	3.5	—	60	17	6.7
T. M.			46	17.6	4.7			53	17.5	6.2

DISCUSION

La liberación de histamina por el hígado y en menor proporción por otros tejidos, durante la transfusión de sangre incompatible, quedaría evidenciada por la acción del benadryl y por el distinto comportamiento de los perros y de los conejos frente a estas inyecciones. El perro inyectado con sangre de conejo, de vaca o de hombre acusa un shock semejante al provocado por la inyección de histamina, con caída de la presión arterial, broncoespasmo, contracción intestinal, vesical, etcétera; mientras que el conejo reacciona en igual forma que a la inyección de histamina, es decir, con conservación de histamina, es decir, con conservación o aumento de la presión. Así como la administración de antihistamínicos ha permitido confirmar en forma definitiva la intervención de la histamina en la producción del shock anafiláctico, en la transfusión de sangre heterógena el benadryl es igualmente capaz de disminuir o impedir la caída de la presión arterial. En el shock peptónico, Rocha e Silva y colaboradores (1946, 1947), también han comprobado la liberación de histamina por el hígado.

Las proteínas heterógenas provenientes de la disgregación globular, serían fijadas y luego lisadas por los tejidos, de acuerdo con los hechos experimentales puntualizados por Bogomoletz y Medvedeva (1939). Estos productos de desintegración, o bien, las perturbaciones celulares correspondientes, determinarían el desprendimiento de histamina, agente hipotensor causante del shock. Las perturbaciones más acentuadas sobrevendrían a nivel de las células hepáticas, lo que explicaría que las reacciones postransfusionales se registren con mucha menor intensidad en los perros en los cuales el hígado ha sido excluído por ligadura del pedículo y una fístula de Eck. Cicardo (1947) ha obtenido estados de shock con inyecciones de extractos alcohólicos de tejidos, en los cuales el agente causante de la hipotensión era la histamina, que se encontraba en mayor cantidad a nivel del hígado y que se antagonizaba con el benadryl.

El distinto comportamiento de los perros y de los conejos a las transfusiones de sangres heterógenas es semejante a lo observado con las inyecciones de histamina. En efecto, se comprueba en el perro que tanto la sangre incompatible como la histamina, producen brusca caída de la presión arterial, mientras que en el conejo estos mismos agentes determinan conservación o aumento de la presión. Estos hechos confirmarían la liberación de histamina durante el shock por transfusión.

La hemoconcentración que se registra en forma constante durante el shock postransfusional, es un fenómeno secundario a la hipotensión histamínica y provocada por la difusión de líquido del plasma a los tejidos.

Las variaciones electrolíticas no son semejantes a las observadas en los diversos estados de shock, pues, como se ha visto en pleno shock postransfusional, no hay variaciones significativas de la concentración del potasio plasmático, en oposición con lo observado en el shock histamínico, peptónico y anafiláctico por Schittenhelm, Erhardt y Warnat (1928), Kuschinsky (1929), Thales (1935), Moglia (1938), etcétera, quienes han observado francas hiperpotasemias. Es probable que el desequilibrio coloidal que sobreviene en las células por las proteínas heterógenas impida la salida de potasio.

CONCLUSIONES

1) El shock que produce en el perro la transfusión de sangre heterogénea, sería debido a la liberación de histamina por parte de los tejidos, dado que los antihistamínicos, como el benadryl, disminuyen grandemente la intensidad de las reacciones vasculares y respiratorias.

2) El papel preponderante del hígado en la producción del shock por transfusión, se pone en evidencia por la disminuída reactividad de los animales al excluir este órgano por una ligadura del pedículo hepático y fístula de Eck (anastomosis porta-cava).

3) El conejo que reacciona con aumento de presión a las inyecciones de histamina, reacciona en forma semejante a las inyecciones de sangre heterógena.

4) La inyección de cantidades relativamente grandes de sangre incompatible produce un shock duradero que puede terminar con la muerte o la recuperación del animal y que coincide con hemoconcentración, aumento del fósforo total ácidosoluble del plasma y con variaciones poco significativas de la potasemia.

S U M M A R Y

1. The shock condition which the transfusion of heterologous blood produces in the dog, would be due to histamine liberation from the tissues, as is shown by the fact that the antihistaminic substances like benadryl, produce a marked decrease of the intensity of the vascular and respiratory symptoms.

2. The outstanding role played by the liver in the production of shock by transfusion is evidenced by the decreased reactivity of the animals after the exclusion of this organ by ligature of the liver artery and an Eck's fistula (anastomosis between vena porta and vena cava).

3. The rabbit that reacts to histamine injections by increase of arterial pressure, shows similar reactions following the injection of heterologous blood.

4. The injection of relatively large quantities of incompatible blood produces a long lasting shock, which may lead to death or to the animal's recovery, and which coincides with hemoconcentration, increase of total acid soluble plasma phosphorus, and also with little meaning variations of blood potassium.

R E S U M E

1. Le shock que chez le chien produit la transfusion de sang hétérogène, serait dû à la libération de histamine par les tissus, ce qui est mis en évidence par le fait que les antihistaminiques, comme le bédryl, diminuent énormément l'intensité des réactions vasculaires et respiratoires.

2. Le rôle prépondérant du foie dans la production du shock au cours d'une transfusion est mis en évidence par une réactivité plus faible des animaux suivant l'exclusion de cet organ au moyen d'une

ligature de l'artérie hépatique et d'une fistule d'Eck (anastomose portacava).

3. Le lapin qui réagit aux injections d'histamine avec augmentation de la pression sanguine, montre des réactions similaires vis-à-vis des injections de sang hétérogène.

4. L'injection de quantités relativement larges de sang incompatible, produit un état de shock de longue durée, qui peut finir par la mort ou le rétablissement de l'animal, et qui coïncide avec hémococoncentration, augmentation du phosphore total acido soluble du plasma et avec des variations peu significatives de la potasémie.

Z U S A M M E N F A S U N G

1. Der beim Hunde durch die Transfusion von heterogenem Blut hervorgerufene Schock dürfte der Histaminabgabe seitens der Gewebe zuzuschreiben sein, den Antihistamine, wie z. B. das Benadryl, bewirken eine bedeutende Verminderung der Intensität der vaskulären und respiratorischen Symptome.

2. Die überragende Rolle der Leber beim Zustandekommen des Transfusionsschocks zeigt sich an der Abnahme der Reaktivität der Tiere, wenn dieses Organ mittels Unterbindung der Leberarterie und Ecksche Fistel (Anastomose zwischen der Vena porta und der Vena cava) ausgeschaltet wird.

3. Das Kaninchen, welches auf die Histamineinspritzungen mit Blutdruckerhöhung reagiert, zeigt ähnliche Reaktionen nach der Einspritzung von heterogenem Blut.

4. Die Einspritzung von relativ grossen Mengen nicht artmässigen Blutes bewirkt einen Dauerschockzustand, der zum Tode führen, oder auch die Wiederherstellung des Tieres bewirken kann, und der mit Haemoconcentration, Erhöhung des gesamten säurelöslichen Plasmaphosphors, sowie wenig besagenden Veränderungen des Blutkaliums einhergeht.

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

- Bayliss, W. M.* — Brit. J. Exp. Pat., 1, 1, 1920.
Cicardo, V. H. — Publ. del Centro de Investig. Tisiológicas (en prensa).
Dike, S. C. — Brit. J. Exp. Pth., 7, 294, 1926.
Ellis, F. W. - Newsome, J. F. — Fed. Proc., 5, 176, 1946.
Friedlander, S. - Feinberg, S. M. Feinberg, A. R. — Proc. Soc. Exp. Biol. and Med., 62, 65, 1946.
Kuschinsky, O. — Ztsch. f. d. ges. exp. Med., 64, 563, 1929,

- Loew, E. R. Kaiser, M. E. - Moore, V.* — J. Pharmacol. and Exp. Therap., 83, 120, 1945.
- Medvedeva, N.* — IIe. Congr. Intern. de l aTransfusion Sanguine, París, 1939.
- Moglia, J.* — Rev. Soc. Argent. de Biol., 15, 82, 1939.
- Rocha e Silva, M. - Teixeira, R. M.* — Proc. Soc. Exp. Biol. and Med., 61, 376, 1946.
- Rocha e Silva, M. - Seroggie, E. A. - Fidler, E. - Jacques, L. B.* — Proc. Soc. Exp. Biol. and Med., 64, 346, 1947.
- Selle, W. A.* — Fed. Proc., 5, 93, 1946.
- Schittenhelm, A. - Erhardt, W. - Warnat, K.* — Ztschr. f. d. ges. exp. Med., 58, 662, 1928.
- Thaler, J. I.* — Proc. Soc. Exp. Biol. and Med., 33, 368, 1935.
- Tsanck, A.* — Paris Med., 16, 9, 1922.

INTOXICACION POR SALICILATOS Y DERIVADOS

POR EL DOCTOR ROGELIO CARRATALÁ

Profesor Titular de Toxicología de la Facultad de Medicina de La Plata
Profesor Extraordinario de Toxicología de la Facultad de Medicina
de Buenos Aires

Médico Legista

I

El salicilato de sodio, medicamento específico de la enfermedad reumática, resiste a las apasionadas controversias. El ácido salicílico o ácido ortoxibenzoico, deriva del ácido benzoico por sustitución de un átomo de H en posición orto, por un OH. Este ácido y derivados son empleados, además de la mencionada acción específica en el reumatismo articular agudo, por algunas acciones funcionales analgésicas, antitérmica, antiséptica, eliminadora, etc. Del ácido salicílico, sustancia química fundamental de la serie, derivan todas las otras drogas que poseen en su molécula un radical salicílico; diferentes sustituciones atómicas modifican las propiedades secundarias. El radical salicílico se halla al estado natural en diversos vegetales (flores, hojas, cortezas, raíces, formando un glucósido, la salicina. Pero, lo que corrientemente se emplea en medicina como salicílicos son productos sintéticos del ácido salicílico por acción del fenol sobre la soda a alta temperatura. Como preparados salicílicos se conocen: el *ácido salicílico*; *sales salicílicas*, como el salicilato

de sodio y otros no empleados en medicina reumatisal; *éteres salicílicos sólidos*, como el salofeno, el salol, el betol, etc.; *éteres líquidos volátiles*, como el salicilato de metilo, el mesotono, espirosal, etc.; *biácidos salicílicos*, como el ácido acetil salicílico o aspirina, el ácido citril salicílico, salipirina, diplosal, etc.

El ácido acetil-salicílico o aspirina no es rápidamente hidrolizado, descompuesto y transformado en ácido salicílico soluble en el medio alcalino intestinal; por ello, la absorción salicílica es más reducida que con el salicilato de sodio soluble o el ácido salicílico que rápidamente se transforman en sal soluble en el intestino. Aproximadamente el 50 por ciento del ácido acetil-salicílico es hidrolizado en las primeras 20 horas en una alcalinidad igual al jugo intestinal, 35 por ciento en una acidez igual al jugo gástrico y solamente el 2 por ciento en la neutralidad. Suele ser recomendado como sustitutivo del salicilato de sodio. Y, aunque es de acción específica antirreumatisal en realidad menor que la del salicilato de sodio, se le reconoce, no obstante, al ácido acetil-salicílico mayor acción antitérmica y menor acción nociva gástrica. Se considera, en cambio, que éste último es más depresor cardíaco y más sudorífico. Las contraindicaciones de su administración son las propias de la medicación salicilada, graves insuficiencias miocárdicas (dilatación cardíaca, taquiarritmia, pancarditis), en los grados severos de impermeabilidad renal, etc.

TOXICIDAD EN EL HUMANO

No existe uniformidad acerca de la cantidad de salicilatos que es posible administrar procurando evitar la aparición de efectos secundarios. Numerosos autores demuestran la necesidad de obtener altas salicilemias en plasma para suprimir las reacciones inflamatorias; indican la conveniencia y eficacia de la terapéutica conducida en forma enérgica

y precoz. No obstante, estas grandes dosis pueden determinar efectos tóxicos, aparición de hemorragias debidas seguramente a la hipoprotrombinemia a la que se asocia el daño capilar difuso. En términos generales, para adultos, se ha aconsejado alrededor de 10 gramos diarios; en cambio, son muchos los médicos que consideran elevada hasta la dosis de siete gramos, aconsejando otros, no sobrepasar la dosis de cuatro a cinco gramos en el hombre y la de dos gramos, por día, en las mujeres. Es preciso reconocer que dos a cuatro gramos de salicilato de sodio, por vía intravenosa, han sabido determinar efectos bruscos. Prácticamente, diez a quince gramos de salicilato de sodio por día y en ingestión, llevan a provocar accidentes de intolerancia (salicismo); lo mismo ocurre con siete a diez gramos de ácido acetyl salicílico por ingestión o seis gramos de diplosal. Por otra parte, se ha de considerar la influencia de la idiosincrasia, la de un estado alérgico. Las dosis tóxicas aparecen de lo más variadas; frente a sujetos con buena tolerancia, los hay que con pequeñas dosis presentan cuadro de intolerancia: pacientes alérgicos. Dosis de diez a treinta gramos, tomadas de una vez, se consideran letales. Un joven de 18 años, murió con una dosis de 50 gramos de salicilato de sodio, que corresponden a 42.5 gramos de ácido salicílico, repartidos en tres días, es decir una dosis por día y por kilo de 0.gr.32 a 0.gr.39. Una mujer de 39 años, murió habiendo ingerido ocho gramos de salicilato de sodio el primer día y durante seis siguientes dos a tres gramos del producto en inyección endovenosa. Una mujer de veinte años a la que se le administró, por vía oral, diez gramos diarios de salicilato de sodio, durante 5 días, murió al séptimo. Un niño de 4 meses, recibió 0.17 de ácido salicílico, cada 4 horas, haciendo un total de cuatro dosis que le provocaron la muerte. El salicilato de sodio, así como otros compuestos de ácido salicílico deben ser administrados a los niños con particular cuidado en razón de la posible hipoprotrombinemia y de cambios ácido-básicos que

puedan producir. Un niño de 9 años, con fiebre reumática, recibió seis gramos diarios de salicilato de sodio durante cuatro días. Desaparecieron los trastornos, pero volvieron; cuatro días más tarde, por boca siempre, recibió ocho gramos por día. Por el tercer día, reveló hiperpnea, náuseas y vómitos; entre el quinto y sexto día, desorientación, alucinaciones. Al séptimo día se agrava: la hiperpnea no responde al oxígeno. El examen de sangre demuestra hipoprotrombinemia la que es controlada por dosis diaria (parenteral, de un miligramo) de vitamina K sintética que previene la deficiencia de protrombina.

Los salicilatos liberan en el organismo ácido salicílico el que determina el descenso de la concentración de protrombina. Está bien comprobado el déficit de protrombina a continuación de la ingestión de compuestos salicílicos a alta dosis produciendo su máxima acción al segundo día de iniciada la administración. La patogenia de esta variación de la protrombinemia debe buscarse en el daño hepático y no en la destrucción de la protrombina en la sangre periférica. Muy poca lesión del parénquima hepático determinan las concentraciones terapéuticas, lo que se revela porque la deficiencia de protrombina no aparece siempre y de aparecer, vuelve espontáneamente a lo normal. El ácido salicílico provoca modificaciones físico-químicas en los humores a consecuencia de la ruptura del equilibrio ácido-básico de la sangre en el sentido de la acidosis. El salicilato de sodio, por boca, lleva a determinar este proceso, sea que se lo administre por boca, enema o por la vía endovenosa. La existencia de trastornos digestivos, de ayuno prolongado y la susceptibilidad individual contribuyen a favorecer la acidosis. Con todo, se debe reconocer que el salicilato de sodio es una sal compuesta por un ácido débil y una base que, por ser fuerte, cabe aceptarla como alcalinizante. Esto establecería que la reserva alcalina se halla moderadamente descendida y que el Ph de

la orina aproximadamente normal; se trataría, en consecuencia, de una alcalosis gaseosa.

El valor de la comprobación de la salicilemia en la conducción de la terapéutica salicilada es evidente; la eficacia de la droga está en relación, no de su sola presencia, sino con la concentración que en la sangre alcance el salicílico. Por ello, se considera que por debajo de 5 mgrs. por ciento de salicílico en suero, la acción del medicamento es pequeña y, en ocasiones, nula. Aparecen fenómenos tóxicos por encima de los 15 mgrs. de salicílico por ciento. Las curvas salicilémicas, con dosificaciones cada 48 ó 72 horas, ayudan a regular las dosis que deben administrarse. La persistencia en concentraciones altas propende a la intoxicación.

Respecto a la aspirina, se acepta que ocho a diez gramos, por ingestión, en personas sanas, puede provocar accidentes tóxicos. La dosis mortal es de veinte gramos. No obstante, dosis mucho menores han determinado en personas predispuestas, en sujetos sensibilizados, alérgicos, graves trastornos y hasta la muerte. En los sensibilizados, la alteración se puede producir ante una primera administración de este medicamento. En personas sanas, los efectos tóxicos son atribuidos a veces, al hecho de que las tabletas de aspirina son ingeridas enteras o partidas en pocos pedazos y a que no se las absorbió después de las comidas; esto es lo que suele aconsejarse, administrando la droga en forma de polvo. Se ha observado, con motivo de tentativa de suicidio con treinta gramos de aspirina, la aparición de vómitos, disnea, respiración tipo Kusmaul, zumbidos de oídos, sintomatología similar a la determinada por la intoxicación del saliciato de sodio, el clásico síndrome biológico de la acidosis, acetouria, descenso de la reserva alcalina; la terminación fué, no obstante, feliz.

Observación personal. — M. S., de 31 años, intentó suicidarse ingiriendo 27 gramos de aspirin. La droga provocó al principio náuseas y zumbidos de oídos; vértigos, cefalea,

sordera, un estado de estupor, de confusión mental; aparecieron fenómenos de irritación cerebral. Los reflejos normales. En las horas siguientes continuó el estado de estupor, desorientación y luego insomnio tenaz. Hicieron aparición los vómitos que contribuyeron a deshidratarlo; cianosis ligera. Temperatura: 38.5; alteración del metabolismo, acidosis, toxemia con evidencia de daño hepático; orina con acetona, sales biliares, trazas de urobilina, alhúmina. Hiperpnea por probable acción directa del radical ácido sobre el centro respiratorio y también por la acidosis; presencia de acetona en orina. Siguió respiración lenta y profunda. Esta observación evolucionó favorablemente combatiendo la acidosis, la deshidratación y practicando punción lumbar; el líquido céfalorraquídeo proporcionó reacción positiva de la presencia de ácido acetyl-salicílico, índice de contener acentuada cantidad de la droga. El beneficio apareció, indudablemente, al alejar la droga del contacto con el sistema nervioso central. Es una situación similar a la que plantean a veces los barbitúricos. En el líquido céfalorraquídeo se reveló la existencia de acetona. Al tercer día se inició la mejoría que no tardó en afirmarse.

En lactantes y niños de menos de cuatro años tratados con aspirina en dosis que estuvieron entre 0.75 y 2.75 gr., durante dos o más días, se comprobó mal estado general, decaimiento o estado semicomatoso, temperatura, trastornos respiratorios, coloración pálida o cianótica, deshidratación, vómitos, convulsiones. Se establece modificaciones en el equilibrio ácido-básico con disminución del Ph y del anhídrido carbónico en el suero; prolongación del tiempo de protrombina; la salicilemia en lactantes con grave intoxicación ha dado niveles de 40 mgrs. por ciento o más. En niños de más de 20 meses, se ha comprobado 7.3 y 18.2 mgrs. por ciento.

SINTOMAS TOXICOS

Antes de referirnos a la consecuencia de absorber dosis

terapéuticas elevadas o bien a la ingestión de dosis masivas por accidente o tentativa de suicidio con medicamentos salicilados, hemos de examinar los trastornos sobrevenidos con la absorción de cantidades escasas de uno de ellos: la aspirina. Se trata de personas que ofrecen particular idiosincrasia a la misma. El ácido acetil-salicílico, provocando efectos fisiológicos que se procura determinar claramente, hace que numerosas personas hipersensibles a la droga, expresen esta situación con manifestaciones bien variadas. Existen las que, por la ingestión de medio a un gramo del ácido acetil-salicílico, revelan este estado con la aparición de edema de la cara, urticaria y púrpura; es un aspecto con similitud a la reacción observada con drogas del tipo de la quinina, anti-pirina, etc. En varias observaciones personales, hemos comprobado que dosis de 0.gr.30, de 0.gr.50 ó algo más, tomadas de una sola vez y, al término de media hora o algo más, aparece estado ansioso, edema de labios al principio que se propaga a toda la cara, nariz, párpados, lengua y faringe; se establecen rashs urticarianos, prurito, dilatación de pupilas, inyección conjuntival, depresión cardíaca. A consecuencia de la acción irritante de los productos conteniendo el grupo salicílico sobre el epitelio renal, el ácido acetil-salicílico debe ser contraindicado en las nefritis. Otras personas que se muestran susceptibles a la droga son los alcoholistas y diabéticos. En individuos sanos la ingestión de dosis bien terapéuticas se traduce en la aparición de náuseas y vómitos; en otros el efecto analgésico es seguido de un estado de abatimiento y de incapacidad para el trabajo.

La sensibilidad a la aspirina se considera hoy como una forma común de hipersensibilidad a la droga y más frecuentemente de lo que en general se supone. Es de particular trascendencia el establecer si la hipersensibilidad es congénita o adquirida. Es lo cierto que la sensibilidad a la droga aparece como específica; el individuo puede ser hipersensible a la aspirina y tomar con tranquilidad el ácido salicílico,

salicilato de metilo. El grupo acetilo sería el responsable y esto ha de ser tenido en consideración respecto a aquellas drogas a la que se incorpora la aspirina. Aparece claro que esta hipersensibilidad es particularmente común entre pacientes asmáticos y, especialmente, con pólipos nasales. *Llevamos anotados al respecto cinco interesantes observaciones, cuatro mujeres y un joven.* La hipersensibilidad aparecería como más común entre las mujeres. Cabe establecer alguna relación entre las alergias personal y la familiar. Se ha comprobado que buena porción de los alérgicos al ácido acetil-salicílico habían experimentado alguna afección alérgica, más frecuentemente asma, otros rinitis, enfermedad del heno, edema angioneurótico, urticaria, sinusitis, cefalea, pólipos nasales, etc. En estas personas, aun dosis de una tableta de aspirina, puede llevarlas a variadas reacciones alérgicas, en primer término por el lado de la mucosa respiratoria que es el tejido que más reacciona; luego sobre la piel, el tejido subcutáneo, los vasos sanguíneos próximos y sobre el tractus gastrointestinal. Se mencionan hasta reacciones fatales.

Con respecto a las drogas saliciladas, las dosis terapéuticas elevadas determinan, en ocasiones, síntomas secundarios en forma de anorexia, náuseas, vómitos, constipación o diarrea por la acción irritante directa de la mucosa gástrica o por acción central al ser administrada por la vía venosa; tinnitus y sordera parcial. El uso prolongado de salicilatos lleva la respiración aumentada, apatía, fiebre, arcos musculares abdominales como expresión de alcalosis. La respiración, amplia y profunda, suele revelar el ritmo de Kussmaul con aliento a olor a manzana. El *metabolismo basal*, se suele elevar en un 20-25 %. Las *lesiones renales* no son frecuentes. Aparece edema con los caracteres conocidos. La orina es ligeramente ácida, con albuminuria, cilindruria, hematuria, acetona, ácido diacético y beta oxibutírico, urobilina, aumento del amoníaco urinario. La acetonuria aparece como consecuencia del daño hepático. La comprobación de cilindruria

y de albuminuria, en una fase tardía, podría ser expresión de la existencia de nefritis aguda sobreagregada a la ácido-cetosis. Puede establecerse oliguria y aun anuria. El dosage de la urea sanguínea permite, en caso de nefritis sobreagregada, medir el grado de lesión renal. Las lesiones son provocadas por los cuerpos cetónicos al ser eliminados; los mismos favorecerían el desarrollo de la acidosis y la retención prolongada del salicilato.

La *coagulación sanguínea* disminuye y, con cantidades masivas, pueden aparecer manifestaciones hemorrágicas de las mucosas; en algunas mujeres menstruaciones frecuentes y abundantes, púrpura hemorrágica, hematemesis.

Aumenta la acidez gástrica; de ahí el consejo de administrar bicarbonato de sodio. Cuando las dosis de salicilato empleadas, terapéuticamente, deben ser consideradas como altas, puede decirse que ellas hacen *descender la presión arterial*, seguramente por la intervención del medicamento sobre el vago; crisis de vasodilatación, sensación de calor, disnea "sine materia", ansiedad, sudor. En ocasiones, suele comprobarse bradicardia, por posible desequilibrio vagosimpático. El predominio de este desequilibrio ha permitido observar la existencia de cefaleas, hipertensión, palpitaciones, fenómenos cerebrales, etc.

Erupciones cutáneas, accidentes congestivos, edemas locales, urticarias, máculas eritematosas, púrpura, exantemas de tipo escarlatiniforme o sarampionosos, dermatitis exfoliatriz.

Las *reacciones nerviosas* tóxicas, graves, provocadas por la terapéutica con salicilatos son frecuentes. Se ha visto agitación, zumbido de oídos, vértigo laberíntico (como alucinaciones auditivas), sordera pasajera, trastornos visuales con ambliopia e inclusive amaurosis, cefalea, insomnio, mareo. Se ha destacado la *acidosis salicílica* con similitud a la del diabético en estado de acidosis. También se ha señalado la *borrachera salicílica*, torpor, *delirio salicílico*, ideas paranoicas, comportamiento irracional, alucinaciones auditivas y a veces visuales; luego

depresión, somnolencia, anestesia, analgesia, sueño, coma y muerte. El delirio salicílico (más fácil en neurópatas, alcoholistas, etc.) está ligado a congestión cerebral y a cierta predisposición. Suele ser precoz, con alternativas de excitación y depresión; delirio activo, en ocasiones maniático, agresivo, acompañado de alucinaciones auditivas, hipotermia, dilatación pupilar.

F. Herrera Ramos, que ha realizado un excelente trabajo sobre la intoxicación salicílica establece, como también lo han hecho H. Benard, F. P. Merklen y R. Fosquelle, que la misma es una ácido-cetosis que evoluciona en dos períodos: a) uno inicial, en el que domina la acidosis con síndrome de disnea, angustia y agitación; b) un período de estado en el que hay una cetosis con acidosis que determina un cuadro clínico de disnea, somnolencia, midriasis y astenia. La acidosis es innegable y demostrada por la sintomatología y los síndromes humorales. La cetosis, cuya existencia es indiscutible preside la tabla clínica del período de estado y es revelada químicamente por la cetonuria que se convierte en un síntoma de alarma importante indicador del comienzo del período de estado o de la importancia de la tabla tóxica. La cetosis con acidosis, ya aparecidas, progresan con rapidez y de modo agudo llevando al enfermo al coma si no es rápidamente tratado. No se pone en duda la existencia de la acidosis salicilada; se discute la importancia de la cetosis asociada.

Marcel Perrault, ha esquematizado también del siguiente modo la gradación de los accidentes y de su substractum biológico: 1º, *fase de latencia*, sin manifestaciones clínicas o con algunos signos de alarma (Merklen): trastornos auditivos y oculares, insomnio; 2º, *fase de excitación y de acidosis*: agitación, delirio, angustia, náuseas, disnea que reproduce con mayor o menor fidelidad el ritmo de Kussmaul, descenso de la reserva alcalina; 3º, *fase de depresión y de ácido-cetosis* con somnolencia, astenia, midriasis, tendencia a la hipotermia, acentuación de los trastornos respiratorios, disminución de la

reserva alcalina, cetonemia y cetonuria (olor acetónico del aliento); 4º, *fase del coma confirmado* a menudo con tendencia al colapso y la anuria.

En definitiva, interesa establecer en este tipo de intoxicación: a) la salicilemia; b) el Ph del suero y de la orina; c) el contenido del anhídrido carbónico del suero; este contenido y el Ph del suero y orina llevan a aclarar el aspecto del equilibrio ácido-básico; d) el tiempo de protrombina; e) análisis de orina; f) determinar el cloro, la glucosa y el nitrógeno no proteico del suero sanguíneo; g) la combinación de hipertermia con hiperpnea y decaimiento debe hacer pensar en intoxicación de este carácter y llevar a establecer la salicilemia; h) en la toxicidad de la aspirina ha de considerarse la trascendencia de la acidosis y de la acción directa sobre el centro respiratorio.

Autopsia. — Necrosis intestinales; derrames sanguíneos en diversos órganos (mesenterio, riñones, pulmones, vecindad del útero. En otros casos, la colección hemorrágica es particularmente intensa en el cerebro. Hiperemia grave y extensa. La explicación de estas alteraciones reside probablemente en una combinación de lesión capilar e hipoprotrombinemia determinada por la droga. Degeneración hepática grasa masiva; también de los tubos urinarios, alteración degenerativa de los elementos epiteliales del riñón, hemorragia intertubular, congestión del glomérulo. Degeneración vacuolar de las células musculares del corazón.

TERAPEUTICA Y PROFILAXIS

Desde este punto de vista, se ha señalado la acción de los hidratos de carbono. Administrando a conejos, dosis tóxicas de salicilato de sodio solo o bien asociado a la *glucosa*, se comprueba que esta última permite sobrevivir y hasta imposibilita la producción de fenómenos sanguíneos aunque sin evitar la degeneración grasosa. La *vitamina K* está muy indicada cuando se administra altas dosis de salicilatos; un miligramo de esta

vitamina K sintética anularía la acción hipoprotrombinémica de un gramo de ácido acetilsalicílico. También está indicada la *transfusión de sangre total*. Para hacer desaparecer el síndrome tóxico del salicilato, se aconseja diez a veinte unidades de *insulina* subcutánea, por día, en dos veces, acompañadas de tres gramos de *glucosa* por unidad. La administración de salicilatos, aun a dosis altas, debe estar asociada a la insulino-glucoterapia, lo que asegura eficacia del medicamento y evita trastornos tóxicos. Solución glucosada hipertónica, intravenosa e isotónica subcutánea; ejercerá acción renal y hepática; enema drástico; solución fisiológica o Ringer, subcutánea y plasma humano intravenoso si hay grandes pérdidas de líquido y minerales por las diarreas y vómitos; anilépticos para combatir el colapso; sedantes si el sujeto está excitado.

El agregado de *bicarbonato de sodio* al salicilato indicado, ofrece una buena profilaxis. En los casos de ingestión accidental o subcutánea de ácido salicílico o de sus derivados, se debe practicar *lavado de estómago* con solución concentrada de bicarbonato, el sulfato de magnesio, a continuación por la misma sonda. El suero bicarbonatado isotónico e inyección hasta la alcalinización de las orinas aparece como buen coadyuvante. En los casos de acidosis constituida, se debe suspender inmediatamente la administración de salicilato y proceder a la alcalinización masiva del organismo por todas las vías. Hay autores que consideran esta acidosis como rara o no existente; se ha pensado que no se trataría de una acidosis y sí de alcalosis gaseosa con caída de la reserva alcalina; pero la hiperacidéz urinaria con amoniuria, el descenso del Ph sanguíneo, la eficacia del tratamiento alcalino están por una acidosis verdadera. El bicarbonato, por otra parte, si desde el punto de vista antiacidósico no fuera preciso, su empleo es conveniente como tópico local que evita la acción irritante sobre la mucosa gástrica.

El *ácido salicilsulfúrico*, en que el azufre está fijado a la

función fenol, permite la doble desintoxicación por el azufre y por el bloqueo de la función fenol, más sólido que en el caso de la aspirina. Este ácido, se muestra con una toxicidad 25 veces inferior a la del salicilato de sodio.

Las inyecciones endovenosas o subcutáneas de la *solución molar 1 de lactato de sodio*, llevada a la solución isotónica molar 6 en la solución de Ringer, junto con las inyecciones de glucosa, influyen en el tratamiento de la acidosis, especialmente tratándose de intoxicación por aspirina.

Si se está en presencia de excitación cerebral habrá que acudir a las pequeñas dosis de sedativos. En cambio, en personas con manifestaciones de depresión, se administrarán *estimulantes*, cafeína, efedrina. La *adrenalina*, es la droga de elección en el tratamiento de las manifestaciones alérgicas, sobre todo en las situaciones provocadas por el ácido acetil salicílico (aspirina).

II

EXPERIMENTAL

Hemos determinado la toxicidad de los salicilados en animales de laboratorio de diversas especies, perros, conejos y lauchas blancas. Se han elegido animales sanos, de varias crías y de ambos sexos. Las cifras de mortalidad para una misma dosis es establecida en distintos días (ya que ellas son variables) lo que no debe extrañar desde que la sensibilidad de los animales varía de un día a otro. Se establece la curva de mortalidad individual de cada día, determinando —después de cinco días— la dosis que mata el 50 % de los animales. No hemos encontrado diferencia en la acción tóxica y letal del salicilato de sodio sintético y el llamado natural, mejor dicho extractivo.

La acción tóxica, determinada por vía venosa, subcutánea y gástrica, se caracteriza, a medida que se van acentuando las dosis hasta llegar a concretar la mínima mortal, por la

sucesiva aparición de los siguientes fenómenos: abatimiento; los animales se muestran aturcidos, no levantan el hocico, incoordinación, dificultad para mantenerse en pie; se les doblan las patas. Los vómitos son de origen central en el perro. Los conejos y roedores no vomitan. Hay fenómenos laberínticos (movimientos circulares en el conejo); aceleración del pulso y respiración. Los animales permanecen agachados; ofrecen períodos de hiperexcitabilidad, temblores, accesos convulsivos tónico-clónicos; orinan; hipotermia. Luego, aparecen fenómenos de depresión: parálisis, ataxia, se acentúan las alteraciones respiratorias; se acuestan en decúbito lateral; parésia creciente de los músculos del cuello y tronco. Alcanzada la dosis mínima mortal, aparece el coma; la muerte sobreviene en general por parálisis cardíaca y más, frecuentemente, respiratoria. La terminación se hace entre veinte minutos y cinco o más horas siguientes a la absorción del medicamento. Los conejos que reciben la dosis letal, experimentan con más frecuencia e intensidad que otros animales, la acción hemolítica del ácido acetil-salicílico, lo que se pone de manifiesto por la aparición en la orina de acentuada hemoglobinuria; en los perros, con el mismo producto, se ha observado la presencia de albúmina en la orina.

A C I D O S A L I C I L I C O

DETERMINACION DE DOSIS MINIMA MORTALES

Animales	Vías	Dosis letales extremas (en miligramos por kilo)	Dosis mínima mortal
Lauchas	venosa	0.gr.480 a 0.gr.810	0.gr.620
íd.	subcutánea	1.gr.120 a 1.gr.670	1.gr.480
íd.	gástrica	2.gr.010 a 2.gr.940	2.gr.300
Perros	venosa	0.gr.460 a 0.gr.705	0.gr.550
íd.	subcutánea	0.gr.915 a 1.gr.320	1.gr.160
íd.	gástrica	1.gr.940 a 2.gr.530	2.gr.040
Conejos	venosa	0.gr.590 a 0.gr.940	0.gr.700
íd.	subcutánea	1.gr.110 a 1.gr.600	1.gr.350
íd.	gástrica	1.gr.940 a 2.gr.130	2.gr.0.60

ACIDO ACETIL SALICILICO

(Aspirina)

DETERMINACION DE DOSIS MINIMA MORTALES

Animales	Vías	Dosis letales extremas (en miligramos por kilo)	Dosis mínima mortal
Lauchas	venosa	0.gr.590 a 0.gr.880	0.gr.820
íd.	subcutánea	1.gr.700 a 2.gr.800	2.gr.500
íd.	gástrica	2.gr.300 a 3.gr.000	2.gr.800
Perros	venosa	0.gr.480 a 0.gr.560	0.gr.560
íd.	subcutánea	0.gr.990 a 1.gr.400	1.gr.300
íd.	gástrica	1.gr.550 a 2.gr.700	2.gr.350
Conejos	venosa	0.gr.695 a 0.gr.910	0.gr.800
íd.	subcutánea	1.gr.300 a 0.gr.600	1.gr.480
íd.	gástrica	1.gr.890 a 2.gr.600	2.gr.350

SALÍCILATO DE SODIO

DETERMINACION DE DOSIS MINIMA MORTALES

Animales	Vías	Dosis letales extremas (en miligramos por kilo)	Dosis mínima mortal
Lauchas	venosa	0.gr.630 a 0.gr.910	0.gr.800
íd.	subcutánea	0.gr.990 a 1.gr.430	1.gr.220
íd.	gástrica	1.gr.980 a 2.gr.400	2.gr.100
Perros	venosa	0.gr.560 a 0.gr.710	0.gr.630
íd.	subcutánea	1.gr.010 a 1.gr.460	1.gr.240
íd.	gástrica	2.gr.100 a 2.gr.540	2.gr.400
Conejos	venosa	0.gr.690 a 0.gr.960	0.gr.830
íd.	subcutánea	1.gr.210 a 1.gr.640	1.gr.490
íd.	gástrica	2.gr.100 a 2.gr.780	2.gr.500

Estos resultados demuestran que el orden de toxicidad experimental es el siguiente: 1º: Acido Salicílico; 2º: Acido Acetil Salicílico; y 3º: El Salicilato de Sodio.

Las *lesiones anátomo patológicas* han mostrado la existencia de inflamación gástrica y hasta ulceraciones en la mucosa gástrica, en especial en los animales en los que se empleó la vía gástrica de absorción; inflamación duodenal; en hígado, pulmones y riñones, apareció congestión. La irritación gástrica determinada experimentalmente en las lanchas nos ha llevado a considerar por separado este aspecto. Se comprueba que esta irritación gástrica lleva en muchos casos a la aparición de ulceraciones gástricas y que dosis mayores produce hemorragias gástricas. Probablemente, además de los factores indicados, la hemorragia y la ulceración resulten consecuencia de la excesiva secreción digestiva de ácido o pepsina o de los dos elementos. La administración conjunta de estos salicilados y de gluconato de calcio y de óxido de magnesio no parece disminuir la intensidad de esta agresión. En cambio, las soluciones de los mismos en bicarbonato de sodio disminuyen la severidad de la ulceración.

R E S U M E N

Se establece la toxicidad de los salicilados; dosis tóxicas y letales; factores que favorecen la intoxicación; la trascendencia de la letargia, especialmente con respecto al ácido acetil salicílico. Se ponen de relieve los síntomas tóxicos que aparecen como expresión de la alteración de las mucosas, del metabolismo, del riñón, de la coagulación, del corazón, de la piel y del sistema nervioso siguiendo cuatro clásicas etapas: 1º, de latencia, 2º, de excitación y de acidosis, 3º, de depresión y de ácido-cetosis, 4º, coma con tendencia al colapso y la anuria. Importa considerar en este tipo de intoxicación: a) la salicilemia; b) el Ph del suero y de la orina; c) el contenido de anhídrido carbónico del suero; este contenido y el Ph del suero y orina llevan a aclarar el aspecto del equilibrio ácido-básico; d) el tiempo de protrombina; e) análisis de orina; f) determinar el cloro, la glucosa y el nitrógeno no proteico del suero sanguíneo; g) la combinación de hiper-

termia con hiperpnea y decaimiento debe hacer pensar en intoxicación de este carácter y llevar a establecer la salicilemia ; h) considerar la trascendencia de la acidosis y de la acción directa sobre el centro respiratorio.

Con respecto al tratamiento, se destaca la importancia de la glucosa, la insulina, la vitamina K, el bicarbonato de sodio, la transfusión de sangre total, el lactato de sodio y la adrenalina para las manifestaciones alérgicas.

El estudio experimental, determina las dosis mínima mortales de salicilados en animales de laboratorio. Las cifras de mortalidad para una misma dosis es establecida en distintos días, determinando la que mata el 50 % de los animales. No aparece diferencia en la acción tóxica y letal del salicilato de sodio sintético y el natural. Los resultados revelan que el orden de toxicidad experimental es el siguiente: 1º: ácido salicílico; 2º: ácido acetil salicílico; y 3º: el salicilato de sodio.

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

Fernando Herrera Ramos y Pedro Visca. — La salicilemia en la conducción de la terapéutica salicilada. Archivos Uruguayos de medicina, cirugía y especialidades, 1945.

Isidoro Ricardo Steinberg y Hugo Rodolfo Mengoni. — Intoxicación por salicilato de sodio. Dermatitis exfoliatriz. La Prensa Médica Argentina, 7 de noviembre, 1947, pág. 2151.

J. A. Waddell. — A comparative investigation of the effects and toxicity of sodium salicylates of natural and synthetic origin. The Archives of Internal Medicine, 1911, 8, pág. 784.

Alberto Torino y Manuel Litter. — Estudio comparativo de la toxicidad del salicilato de sodio extractivo (natural) y sintético. La Semana Médica, octubre 2, 1941, pág. 807.

P. J. Hanzlik. — Actions and uses of the salicylates and cinchophen in medicine. Medicine, Vol. V, 1926, pág. 197.

Louis Goodman and Alfred Gilman. — The salicylates. The pharmacological basis of therapeutics. New York, 1940, pág. 224.

Gennes (de), Mahoudeau et Laudat. — Sur un cas d'acido-cétose salicylée grave avec syndrome purpurique. Guérison après traitement glyco-insulinique. Bull. Soc. Méd. Hôp. París, 30 octobre, 1942, pág. 375.

Labbé, Boulin, Uhry et Ulman. — Coma acidotique et traitement salicylé. Bull. Sod. Méd. des Hôp. de Paris, 12 julio, 1935, pág. 1321.

Duvoir et Pollet. — Les acidoses salicylées. Semaine des hôp. de Paris, 1º de abril, 1936.

Dyke. — Envenenamiento por la aspirina. Lancet, 14 sept. 1935, pág. 1613.

Paul Bartholow and Archibald McNeil. — Comparative study of the toxic effects of the natural and synthetic salicylic acids. The American Journal of the Medical Sciences, 1917, Vol. CLIII, pág. 738.

Marcel Perrault. — Accidentes debidos al empleo del salicilato de sodio. L'année médicale pratique, 1946, pág. 334.

C. C. Johnson and P. J. Hanzlik. — The salicylates. The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, Vol. 36, 1929, pág. 319.

H. A. McGuigan and J. A. Higgins. — Some lesser known actions of the salicylates. Archives Internationales de Pharmacodynamie et de Thérapie, Vol. 51, 1935, pág. 398.

Rogelio Carratalá. — Acido acetil salicílico (aspirina). Estudio toxicológico, clínico y experimental. Archivos de Medicina Legal, 1947, mayo-junio, pág. 96.

A B S T R A C T S

The author establishes the toxicity of salicylates, toxic and lethal doses; lethargy transcendancy, especially according to acetylsalicylic acid. He remarks toxic symptoms which appear as the expression of mucous membranes alteration, of metabolism, of kidney, of coagulation, of heart, of skin and of the nervous system enduring 4 classic stages: 1st): latent period; 2nd): of excitation and acidosis; 3rd): of depression and cetosis-acid and 4th): coma with propension to collapse and anuria. In this type of intoxication, we must consider: a) salicylamid; b) serum and urine Ph; c) contents of serum carbonate anhydrid; this contents and serum and urine Ph help to clear the aspect of acid basic equilibrium; d) prothrombin time; e) analysis of urine; f) to determine chlore, glucose and non proteic nitrogen of sanguineous serum; g) the combination of hyperthermia, hyperpnea and weakness makes us think in an intoxication of this types and helps us to establish the salicylamid; h) to consider the importance of acidosis and of the direct action upon the respiratory centre.

With regard to the treatment, the importance of the glucose, the insuline, the K vitamine, the sodium bicarbonate, the total blood transfusion, the sodium lactate and the adrenalin, is remarked for allergic manifestations,

The experimental study, determines mortal minimum doses of salicylates in animals of laboratory. It is established, mortality ciphers, in different days, for only one dose, pointing out that which kills the 50 % of the animals. The difference between toxic and lethal action of sodium synthetical salicylate and the natural one, doesn't appear. The results prove that the experimental toxicity order is the next: 1st) salicylic acid; 2nd) acetylsalicylic acid and 3rd) sodium salicylate.

R E S U M E

On établit la toxicité des salicylates; des doses toxiques et léthales; des facteurs qui favorisent l'intoxication; la transcendance de la léthargie, spécialement en ce qui concerne l'acide acetyl salicylique. Il remarque les symtômes toxiques qui se présentent comme expression de l'altération des muqueuses, du métabolisme, des reins, de la coagulation, du coeur, de la peau et du système nerveux supportant 4 étapes classiques: 1re) Périodolatent; 2ème) d'excitation et d'acidose; 3ème) de dépression et d'acido-cetose; et 4ème) de coma avec tendance au collapsus et à l'anurie. On doit considérer dans ce type d'intoxication; a) la salicylémie; b) le Ph du sérum et de l'urine; c) le contenu d'anhydride carbonique du sérum; ce contenu et le sérum et de l'urine aident à expliquer l'aspect de l'équilibre acide-basique; d) temps de la prothrombine; e) analyse d'urine; f) déterminer le chlore, la glyose et l'azote non protéique du sérum sanguin; g) la combinaison de l'hyperthermie, de l'hyperpnée et de l'asthenia fait penser dans l'intoxication de ce type et aide à établir la salicylicémie; h) considérer la transcendance de l'acidose et de l'action directe sur le centre respiratoire.

Quant à son traitement, on remarque l'importance de la glyose, l'insuline, la vitamine K, le bicarbonat de sodium, la transfusion du sang total, le lactat de sodium et l'adrenaline pour les manifestations allergiques.

L'étude expérimentale détermine les doses minimales mortelles de salicylates en animaux de laboratoire. Les chiffres de mortalité pour une même dose est établie en différents jours, en déterminant celle qui tue le 50 % des animaux. Dans l'action toxique et léthal du salicylate de sodium synthétique et le naturel il n'y a pas de différence. Les résultats montrent que l'ordre de toxicité expérimentale est le suivant: 1er) l'acide salicylique; 2ème) l'acide acetyl-salicylique et 3ème) le salicylate de sodium,

AMEBIASIS INTESTINAL Y ALERGIAS RESPIRATORIAS

POR EL DOCTOR ENRIQUE LUIS CARRI

Profesor Adjunto de la Facultad de Ciencias Médicas de La Plata

Hemos tenido oportunidad de ocuparnos en un trabajo anterior en forma amplia de parasitosis intestinales y síndromes alérgicos demostrando con numerosos casos clínicos la causalidad etiológica parasitaria de los síndromes alérgicos confirmada en todos ellos con el hallazgo macroscópico, microscópico del parásito, sus quistes o sus huevos (según el caso) y ratificada con la prueba terapéutica positiva.

Entre todos señalamos algunos casos producidos por protozoarios intestinales y entre éstos por la *Entamoeba histolytica*, parásito que consideramos ahora en particular como causante de alergias respiratorias, aunque también las produce en otros sistemas, órganos y aparatos, aumentando la casuística de nuestro estudio anterior con la transcripción sucinta de la historia clínica de pacientes que responden en un todo al título de este trabajo.

En un índice parasitológico humano realizado con posterioridad determinamos 12 casos de alergias respiratorias sobre 120 enfermos con exámenes coprológicos positivos. De estos 12 casos de alergias respiratorias, en tres casos fueron simples, es decir, bajo la forma espasmódica, del tipo de asma bronquial, de rinitis vasomotora hidrorreica u obstructiva y en nueve hemos comprobado dicho síndrome alérgico combinado con

otros síndromes que responden a las formas cutáneas, digestiva, nerviosa, etc.

A partir de este momento hemos profundizado nuestra observación y estudio de los casos alérgicos respiratorios producidos, favorecidos y concomitantes con una amebiasis intestinal y así podemos presentar este primer trabajo sobre el tema, eslabón de una serie que haremos conocer sucesivamente con nuestros puntos de vista y conclusiones, que no dudamos constituirán piedras de toque para el mayor conocimiento no sólo de las alergias sino también de la clínica parasitológica, rama de la ciencia que adquiere día a día mayor jerarquía.

Breve reseña histórica. — Desde 1921 en que Luis Ayerza publica su primer trabajo bajo el concepto alérgico sobre un enfermo con asma producido por inhalación de polvillo de cuero, hasta 1941 en que se constituyó la Sociedad Argentina de Alergia, ningún clínico general ni alergista enfocó el problema de las alergias desde el punto de vista de la causal etiológica parasitaria, sea por vermes, sea por protozoarios.

En el año 1937 el doctor Guido Ruiz Moreno publica un trabajo titulado *Los síndromes alérgicos. — Causas, orientación y tratamiento*, donde señala, en un cuadro sinóptico, a las parasitosis como causa de alergia, pero luego, en la discriminación de cada una de las causales invocadas no se menciona, lo que se interpreta que ya la aceptaba hipotéticamente.

En 1939, el doctor Emilio E. Bacigaluppi, en su trabajo *Alergia y enfermedades alérgicas*, menciona en el punto 5º las alergias por parásitos, pero tampoco las considera en su trabajo, dedicándole preferente atención a los inhalantes, los alimentos, a las alergias por contacto, por inyectables, por agentes físicos, por bacterias, a las transmitidas por vía placentaria, etc.

En 1940, el Dr. José A. Bózzola pronuncia una interesante conferencia sobre *La alergia* en el Instituto de Semiología del Profesor Tiburcio Padilla, pero en ella no hace referencia al-

guna a los parásitos del intestino como factor causal alérgico.

Durante esos años se publican muchos trabajos sobre alergia; pero, o no se menciona a los parásitos intestinales como agente alergógeno o se acepta hipotética o teóricamente, pero ni se trata ni se considera en forma precisa; para ello debemos llegar al año 1944, en que los Dres. Guillermo P. Goñalons y David M. Zanalda publican un trabajo en colaboración titulado *Parasitosis intestinal y reflejos alérgicos*, en que refieren el primer caso de un síndrome alérgico, forma cutánea, tipo urticariano combinado con una alergia digestiva, forma enterocolítica, tipo diarreico y eosinofilia, forma alérgica con que reacciona la médula roja, producida por *Chilomastix mesnili*, reconocida como tal por larga observación de la paciente y por la prueba terapéutica positiva.

Después de este importante trabajo por las inquietudes que despertó, señalamos en el año 1946, en uno nuestro titulado *Síndromes de repercusión general producidos por flagelados parásitos del intestino*, al *Trichomonas intestinal* como determinante de una alergia cutánea, tipo urticariana, recidivante, periódica, pertinaz, que curó con la irradiación intestinal del parásito y que interpretamos entonces como una reacción alérgica condicionada por un reflejo neurovegetativo y en la forma que dejamos consignado en dicho trabajo.

A principios de 1947, los Dres. Carlos Alvariñas, Miguel A. Solari y Enrique Rivero, publican en colaboración, en la Revista de la Asociación Argentina de Dietología, el trabajo *Parasitosis intestinal y síndromes alérgicos*, y dice en él, que el objeto del trabajo llena una doble finalidad. Hacer “una “estadística de la frecuencia de parasitosis intestinales en “enfermos afectados de síndromes alérgicos y un estudio de “probabilidad de que los protozoarios encontrados puedan ser “considerados como alergenos causales”, pero en sus conclusiones finales dicen que si bien no han podido demostrar que algún protozoario parásito intestinal fuese alérgico causal de

los síndromes que estudiaron en dicho trabajo, tampoco poseen argumentos como para negar esa probabilidad.

En este mismo año, presentamos un caso de *Giardiasis intestinal y síndrome convulsivo* y al hacer su interpretación patogénica dijimos que: “los síndromes de pseudo-epilepsias “ y de equivalentes epileptiformes no son otra cosa que una “ manifestación alérgica exteriorizada por el sistema nervioso “ en la forma que le es propia traducir o evidenciar su sin- “ tomatología”.

Esta manera de pensar fué aceptada en la sesión científica realizada por la Sociedad Médica de La Plata el 16 de septiembre de 1947 y en la sesión plenaria del Segundo Congreso Nacional de Enfermedades Endemo-Epidémicas que tuvo lugar en la Cátedra de Clínica de las Enfermedades Infecciosas el 8 de octubre del mismo año.

Durante todo el año 1947 nos dedicamos con ahinco al estudio clínico de las parasitosis intestinales y parasitológico de todos los síndromes alérgicos que nos llegaron a nuestro servicio resumiendo nuestra labor en el trabajo mencionado al comienzo titulado *Parasitosis intestinal y síndromes alérgicos*, aprobado también por el Segundo Congreso Nacional de Enfermedades Endemo-Epidémicas e *Índice parasitológico humano en un sector de La Plata (Tolosa)*, aprobado por el Séptimo Congreso Nacional de Medicina, donde nos permitimos señalar, como ya dijimos, 12 casos de formas respiratorias alérgicas combinadas con otras formas de igual etiología; 9 casos de síndromes nerviosos alérgicos; 4 casos de síndromes alérgicos gastrointestinales bajo distintas formas, alternando con alergias cutáneas, forma edematosa localizada, pruriginosa, urticariana, etc., y producidas, favorecidas o coexistiendo con parasitosis intestinales simples o múltiples a protozoarios o a vermes o por ambos, lo que totalizaron 25 casos de síndromes alérgicos combinados y producidos sin lugar a dudas en pacientes portadores de una parasitosis intestinal.

Hoy, ya más firmes en el terreno que pisamos, iniciamos

el estudio de los síndromes alérgicos que coexisten con parasitosis intestinales, tratando de dilucidar la parte que les corresponde a los zooparásitos en la eclosión y determinación de estos padecimientos (alergias no reagínicas de la nueva nomenclatura) en forma más específica, por si llegara a ser posible la gravitación del poder alergógeno de cada ser parasitario sobre determinado sistema, aparato u órgano, que es lo que hemos hecho en este trabajo.

CASOS CLINICOS

Los casos clínicos que presentamos a continuación han sido perfectamente estudiados y están destinados a ratificar con la clínica los conceptos y las conclusiones enunciadas.

Los exámenes coprológicos han sido realizados en la Cátedra de Parasitología de esta Facultad de Ciencias Médicas y los pacientes fueron estudiados en la dependencia de la Secretaría de Salud Pública de la Nación que se consigna en cada caso.

Por razones de espacio y de tiempo, cada uno de ellos está sintetizado al minimum, pero con todos los datos necesarios para que las personas que se interesen puedan consultar y leer las Historias Clínicas en forma detallada, si así lo desean. Sólo transcribimos totalmente la H. C. del Caso I para dar una idea de la forma cómo han sido estudiados nuestros pacientes, haciendo constar que el resto han sido observados en igual forma.

CASO I. — M. M., arg., 40 años, c., q. d., domiciliado en 31-7 y 8, Tolosa, Zona suburbana sin red cloacal. H. C. 2235. Consultorio B. del Centro de Salud de Tolosa, La Plata. Estudiada y tratada conjuntamente con el Dr. Manuel A. Williman, médico alergista.

Antecedentes hereditarios y familiares. — Sin importancia.

Antecedentes personales. — Interesa únicamente saber que ha tenido en diversas oportunidades "poussés" de urticaria y rinitis espasmódica por temporadas.

Enfermedad actual. — El 22-IX-1945 concurre por primera vez a este Centro de Salud y manifiesta tener desde varios días atrás tos, ex-

pectoración, fatiga, dolor de espaldas y de cabeza a predominio nocturno, vómitos biliosos y desde un tiempo atrás pérdida de peso, etc. Examinada clínicamente se sentó el diagnóstico de asma bronquial, se procedió a su testificación con el siguiente resultado:

Inhalantes: polvo de habitación, positivo tres cruces; algodón, positivo una cruz; epitelio de vaca negativo.

Pólenes: Cynodon D. positivo una cruz; plantago L. positivo tres cruces; ambrosía T., positivo tres cruces; amarantus, positivo una cruz; chenopodium, positivo tres cruces; artemisa, positivo tres cruces.

Arboles: plátano, negativo.

Animales: leche, positivo tres cruces; clara de huevo, positivo tres cruces; yema de huevo, positivo cuatro cruces; vaca, positivo una cruz; gallina, positivo cuatro cruces y cordero y cerdo, negativos.

Pescados: pejerrey, merluza y corvina, negativos.

Vegetales: trigo, positivo, cuatro cruces; maíz, positivo, tres cruces; tomate, positivo, una cruz; arroz, haba, papa, batata, zanahoria, rábano, remolacha, lechuga, coliflor y alcahucil, negativos.

Dinamogénicos: mate, té y café, negativos.

Hongos: hormodendrum, positivo, tres cruces; risopus y monilia, positivo, una cruz; aspergillus y alternaria, negativos.

Los exámenes de laboratorio y radiológicos practicados dieron el siguiente resultado:

Reacción de Kahn: negativa. Reacción de Mantoux al 1/10000: negativa. Telerradiografía de tórax: normal. Estos exámenes fueron repetidos desde entonces con igual resultado.

A continuación se hizo tratamiento desensibilizante específico e inespecífico con anasmol, lertigón, etc., y con períodos de mejorías y de peorías siguió con asma hasta la actualidad, con diversas alternativas según la época del año, las trasgresiones del régimen, etc.

En estas condiciones nos hacemos cargo de la enferma a principios del año 1947 y reinterrogada sobre sus antecedentes agrega a lo ya expuesto que durante sus ataques de asma tiene trastornos gastrointestinales, especialmente diarreas.

Estado actual. — Paciente muy desnutrida, pues para una talla de 1.66 metros, pesa 41.500 Kg. El examen de órganos y aparatos no revelan anormalidades dignas de ser destacadas. En estas condiciones y previo purgante salino practicamos un análisis parasitológico de materia fecal y constatamos la presencia de formas quísticas de *E. histolytica*, por lo que en unión de todos sus antecedentes formulamos el siguiente:

Diagnóstico. — Alergia respiratoria, forma espasmódica, tipo asma bronquial y rinitis vasomotora. Alergia cutánea, forma edematosa locali-

zada, tipo urticariano producida por parasitosis intestinal a *E. histolytica*.

Tratamiento y evolución. — Continuando con el tratamiento anti-alérgico que se le venía practicando instituímos el tratamiento antiparasitario en base a la medicación específica correspondiente, el clorhidrato de emetina en dosis iniciales progresivas y total de acuerdo al peso seguidas de dos series de yatren 105 por vía oral, destinadas la primera a la destrucción de las formas vegetativas del protozoario y las segundas de sus formas quísticas.

Tres semanas después no sólo no había tenido un solo ataque de asma sinó que su peso ascendía a 42.500 Kg. sin otro tratamiento que la emetina. El 9 de agosto de 1947 seguía bien, no habiendo tenido asma a pesar de haberse resfriado con tos.

Vista en septiembre había terminado su tratamiento, continuaba sin asma ni sus amagos, ni rinitis vasomotora ni pápulas urticarianas. Practicamos nuevo examen parasitológico de materia fecal que resultó negativo. Indicamos a la paciente tratamiento tónico reconstituyente y la consideramos curada por tratarse de una enferma que padecía de alergia respiratoria y cutánea bajo las formas consignadas, desde varios años atrás y en forma casi sub-intrante y que carecía de ellos desde varios meses y a renglón seguido del tratamiento antiparasitario instituído. Vista en marzo de 1948, seguía bien.

CASO II. — Se trata de H. E. G., arg., 14 años, domiciliada en 120 esq. 23, Tolosa, La Plata, en zona suburbana sin red cloacal. H. C. 987. Año 1946. Consultorio B del Centro de Salud de Tolosa. Estudiada y tratada conjuntamente con el Dr. Manuel Williman, médico alergista.

Antecedentes hereditarios y familiares. — Padres y un hermano sanos. Un tío carnal asmático.

Antecedentes personales. — Sin importancia.

Enfermedad actual. — Consulta manifestando padecer de fatiga, resfríos, poco apetito y dolor de espalda; además, manifiesta tener periódicamente gran cantidad de estornudos con abundante secreción nasal y desde hace dos años asma a veces con fiebre, tos y estado catarral; observa que estornuda cuando come naranjas.

Estado actual. — Estado general bueno, peso 52 kilos, pulso 75 igual, regular rítmico. El examen de órganos y aparatos no revela nada de particular.

El diagnóstico de sensibilización realizado dió el siguiente resultado:

Inhalantes: polvo de habitación, positivo, tres cruces; paina, positiva, dos cruces; algodón, raíz de lirio, pluma, epitelio de vaca y caballo, piretro, tabaco rubio y negro, todos negativos.

Pescados: pejerrey, negativo.

Vegetales: trigo, positivo, una cruz; maíz, cebada, arroz, papa, batata, ajo, apio y lechuga, todos negativos.

Frutas: naranja, positivo, tres cruces; limón, mandarina, banana y pera, todos negativos.

El 8 de agosto de 1946 se le practicó una abreugrafía que resultó normal y el 10 del mismo mes se le comenzó el tratamiento antiasmático inespecífico y polivalente con anasmol que se suspende temporariamente en octubre para operarse de una apendicitis crónica y a indicación de nuestro colega alergista por si ella fuera causa de su estado alérgico.

En diciembre tiene francos ataques de asma con hipertermia.

Poco después se le practicó un examen otorrinolaringológico, que resultó normal.

Continúa con sintomatología asmática y con diversos tratamientos, sin resultado. En febrero de 1947 se accidenta, produciéndose una luxación de codo derecho con fractura de la extremidad distal del radio y con ese motivo conocemos a la paciente.

Se enyesa; se continúa su tratamiento antialérgico con lertigón, con benadryl, etc.; nos manifiesta que tiene logorrea nocturna, gastralgia, dolores abdominales esporádicos, dismenorrea tipo polimenorrágico, por lo que pedimos un examen parasitológico de las heces, encontrando formas vegetativas de *Entamoeba histolytica* y *Blastocystis hominis*.

Desde ese momento no dudamos que la *E. histolytica* tiene participación en el padecimiento que nos ocupa y participando en paridad de condiciones con el médico alergista que la atiende sentamos el siguiente:

Diagnóstico. — Alergia respiratoria, forma espasmódica, tipo asma bronquial producida por amebiasis intestinal a *Entamoeba histolytica*.

Tratamiento y evolución. — Sin abandonar la medicación antialérgica se le indica una serie de 0.50 gramos de canfoemetina.

A continuación tratamiento con yatren, vía oral.

Vemos, interrogamos y examinamos a la paciente el 21 de junio, el 3 de julio, el 11 de agosto, el 6 de septiembre, el 14 de octubre, etc., sin haber tenido un solo ataque de asma, por lo que la consideramos curada y, en consecuencia, es dada de alta previa suspensión progresiva de toda medicación sintomática antialérgica. En mayo de 1948, seguía bien.

CASO III. — Se trata de M. L. A. de C., arg., c., de 30 años, con

domicilio en La Plata en zona central con obras sanitarias completas, perteneciente a la clientela particular.

Antecedentes hereditarios y familiares. — Padre con amigdalitis a repetición y madre con alergia respiratoria del tipo de las rinitis y desde hace muchos años. Cuatro hermanos alérgicos de los cuales tres tienen rinitis vasomotora y uno con un síndrome alérgico complejo o combinado de: alergia respiratoria, forma espasmódica, tipo rinitis vasomotora como forma predominante con alergia nerviosa, gastrointestinal, cutánea y probablemente también histamínica. Algunas tías carnales de ascendencia paterna también son y fueron alérgicas.

Antecedentes personales. — Apendicectomizada. Resto sin importancia.

Enfermedad actual. — Data de unos 15 años y siempre se manifestó por obstrucción nasal, total o subtotal, periódica, de variable duración de uno o más días, a predominio nocturno, con sintomatología subjetiva penosa de insuficiencia respiratoria, lo que le traía aparejada muchísimas noches de insomnio, que solía atenuar con tratamiento local nasal (vaso constrictor de la mucosa) y general (somniaferos). Estuvo siempre en asistencia médica, primeramente con clínicos, luego con otorrinolarinólogos y últimamente con alergistas; fué sucesivamente atendida con regímenes de protección hepática e intestinal, tratamientos generales y locales múltiples de orden médico y quirúrgico, practicó tratamientos homeopáticos, luego en manos de distinguidos alergistas se testificó y trató durante años enteros haciendo tratamientos de desensibilización específica e inespecífica. Se le indicaron estudios radioscópicos, radiográficos, análisis clínicos varios y repetidos, pero, *nunca* se le practicó un examen parasitológico de sus heces.

Estado actual. — Paciente normo tipo, bien constituída, cuyo examen clínico de órganos y aparatos no revelan anormalidades dignas de destacarse, salvo lo siguiente: la rinoscopia permite ver cornetes medios hipertróficos, congestivos, edematosos con disminución apreciable de los espacios libres y por lo tanto de la columna de aire respiratorio; la palpación del colon permite identificarlo espástico; las pupilas son siempre midriáticas y el dermatografismo rojo es constante.

En posesión de los datos anamnésicos consignados y del resultado del examen clínico practicado realizamos un examen parasitológico de la materia fecal previa administración de extracto de bilis de buey y purgante salino que nos permite visualizar formas vegetativas de *Entamoeba histolytica*, como única ser parasitante, por lo que formulamos el siguiente:

Diagnóstico. — Alergia respiratoria, forma espasmódica, tipo rinitis obstructiva producida por parasitosis intestinal a *E. histolytica*.

En base al diagnóstico consignado instituímos el tratamiento correspondiente con emetina en la forma, dosis por inyección y por serie que dejamos consignado en trabajos anteriores y conjuntamente con un producto yodado del tipo de la oxiquinolina sulfónica por vía oral.

Evolución. — A partir de las primeras inyecciones la paciente mejoró, su obstrucción nasal respiratoria fué cediendo paulatinamente y en poco tiempo la privina utilizada desde largos años fué abandonada. Ha transcurrido desde entonces un tiempo prudencial como para declararla curada, no obstante después de un año seguimos observándola.

CASO IV. — N. P., arg., 14 años, soltera, Q. D., domiciliada en la calle 36, 118 y 119, Tolosa, en zona suburbana, sin red cloacal. H. C. 699. Año 1947. C. B. del C. de S. de Tolosa. Estudiada conjuntamente con el Dr. Manuel Williman, médico alergista.

Antecedentes hereditarios y familiares. — Madre hepática.

Antecedentes personales. — Ha padecido de eczema en los brazos. Desde los 7 años asma bronquial. Ciertos alimentos, como el tomate, huevos, chocolate, etc., le perjudican. Según la enferma, urticaria desde hace varios años.

Enfermedad actual. — Peso, 55 kilos. Se observan lesiones cutáneas tipo escabioso. Colon espástico y doloroso a la palpación. Sibilancias finas y medianas a la auscultación pulmonar. El examen de órganos y aparatos no revelan otros datos dignos de destacarse en esta H. C.

El diagnóstico de sensibilización dió el siguiente resultado:

Inhalantes: polvo de habitación, algodón, raíz de lirio, epitelio de vaca y epitelio de perro, positivos, 3 cruces; pluma y tabaco, negativos.

Pólenes: ambrosía T. y amarantus, positivo, 3 cruces; rúmex, positivo, 2 cruces.

Arboles: plátanos, positivo, 2 cruces.

Animales: Cordero, positivo, 2 cruces; yema de huevo, positivo, una cruz; manteca, leche, vaca, cerdo y gallina, todos negativos.

Pescados: corvina, negativo.

Vegetales: trigo, maíz y cebada, positivo, 2 cruces; papa y batata, positivo, 1 cruz; arroz, tomate, zanahoria, zapallo, ajo y apio, todos negativos.

Frutas: naranja, positivo, 2 cruces; limón, mandarina, ciruela, banana, peras, durazno, damasco, manzana, todos negativos.

Condimentos: Perejil, negativo.

Dinamogénéticos: chocolate, positivo, 1 cruz; mate, café y té, negativos.

Hongos: *aspergillus alternaria*, *hormodendrum*, *mucor*, *siropus*, *monilia*, todos negativos.

Exámenes practicados: abreugrafía normal; dos exámenes coprológicos permitieron constatar la presencia de formas vegetativas y quísticas de *E. histolytica*, *E. coli* y *B. hominis*.

En posesión de estos elementos formulamos el siguiente:

Diagnóstico presuntivo. — Síndrome alérgico. Alergia respiratoria, forma espasmódica, tipo asma bronquial por amebiasis intestinal a *E. histolytica*.

Tratamiento y evolución. — El tratamiento se realizó en base a la emetina y al yatrén en la forma conocida.

Desde el comienzo del tratamiento notó que sus ataques de asma fueron más leves, comenzó a poder realizar ejercicios físicos y a correr que antes no podía; luego, vista un mes después, manifiesta haber tenido pequeños ataques de asma, pero agrega no haber cumplido el tratamiento en la forma indicada, por lo cual se lo intensifica; es vista con posterioridad dos o tres veces más y seguía bien, pero como no pudimos seguir a la enferma un tiempo prudente para cerciorarnos de su mejoría por dejar de concurrir, dejamos en firme sólo un diagnóstico presuntivo.

CASO V. — J. de R., arg., 46 años, viuda, Q. D., domiciliada en 21, 34 y 35, Tolosa, zona suburbana sin red cloacal. H. C. 1587 a. Año 1944. C. B. del C. de S. de T. Estudiada conjuntamente con el Dr. Manuel Williman, médico alergista.

Antecedentes hereditarios y familiares. — Sin importancia.

Antecedentes personales. — Padece de asma desde que tenía 29 años y dice haber padecido del hígado desde los 35 años.

Enfermedad actual. — Siente molestias hepáticas que se traducen por dolor y cuando ello ocurre le aparece asma; une en el interrogatorio su presunta dolencia hepática con su mal asmático y lo sitúa consecutivo al mismo en el orden cronológico. Cefaleas frecuentes. Mareos. Rinitis.

Estado actual. — A la auscultación pulmonar, roncus y sibilancias diseminados. Tiene apetito, pero su aptitud para el trabajo y sus fuerzas las nota disminuídas.

Practicada una abreugrafía, resultó normal. Un examen parasitológico de las heces, permitió constatar la presencia de quistes de *E. histolytica*, *E. coli* y *B. hominis*,

Diagnóstico. — Alergia respiratoria, forma espasmódica, tipo asma bronquial con amebiasis intestinal producida por *E. histolytica*.

Evolución y tratamiento. — Desde que inició y realizó el tratamiento, emetina y yatrén, no tuvo más asma.

Fué examinado durante tres meses seguidos a contar de la terminación del tratamiento, y hasta ese momento conservaba la mejoría obtenida. Ultimamente, con algunos trastornos hepáticos ajenos a su consulta primitiva.

CASO VI. — M. A., argent., 8 años, domiciliada en 32, 549, Tolosa, en zona suburbana sin red cloacal. H. C. 145 a). Año 1945. C. B. del C. de S. de T. Atendida conjuntamente con el Dr. Manuel Williman, médico alergista.

Antecedente familiares. — Sin importancia.

Antecedentes personales. — Eczemas, sarampión, varicela, bronquitis, a los 3 años coqueluche y después de curada comenzaron sus ataques de asma.

Enfermedad actual. — Tos, expectoración, anorexia, adelgazamiento. Desde hace un año sus crisis asmáticas se repitieron a intervalos de 15 días a 1 mes, no teniendo carácter estacionales, ni paroxística, ni ambiental, ni continua. No duerme con almohadas de pluma, no usa perfumes y el único animal que tiene en la casa es un perro.

Estado actual. — Estado general regular, peso 29 Kg., pulso 80, la auscultación de ambos pulmones permite percibir roncus y sibilancias diseminadas, no observándose nada de particular en los demás órganos y aparatos.

Practicado el diagnóstico de sensibilización dió positivo entre los inhalantes para el polvo de habitación, 4 cruces; algodón 2-3 cruces; epitelio de vaca 2 cruces. Entre los árboles el plátano 2-3 cruces. Entre los alimentos de origen animal la leche positivo 4 cruces; la carne de vaca positivo 2-3 cruces; la carne de cordero positivo 3 cruces; la carne de cerdo positivo 3 cruces; carne de gallina positivo 2 cruces; carne de pescado positivo 1 cruz el pejerrey. Entre los alimentos de origen vegetal, el trigo positivo 3 cruces, maíz positivo 3 cruces; arroz positivo 3 cruces; tomate positivo 2 cruces. Entre las frutas la naranja positiva 1 cruz; el limón positiva 1 cruz. Entre los dinamogénicos, el mate positivo 2 cruces. Entre los hongos, la alternaria positiva 4 cruces; el hormodendrum positivo 1 cruz; el mucor positivo 3-4 cruces; el risopus positivo 1 cruz; la monilia positiva 4 cruces. El anasmol dió positivo 2 cruces.

Examen de materia fecal: practicado con fecha 25-IX-1946 se observó la presencia de Giardia Intestinalis y de Entamoeba histolytica.

Diagnóstico. — Alergia respiratoria, forma espasmódica, tipo de asma bronquial producida por protozosis intestinal asociada de Giardia intestinalis y Entamoeba histolytica.

Evolución y tratamiento. — Desde 1945 hasta fines de septiembre de 1946 se le practicó tratamiento desensibilizante, tratamiento sintomático y anasmol en dosis creciente con resultado poco aleatorio. Hecho el diagnóstico parasitológico en la fecha supraindicada se le administró tratamiento en base a compuestos yodados únicamente o sea yatrén y enterovioformo y en dosis terapéuticas livianas.

Desde entonces hasta el 21-I-1947 en que la vemos nosotros por primera vez no tuvo ataques de asma hasta la víspera (dos meses) por lo cual suponemos que persiste su parasitosis intestinal al informarnos el interrogatorio que dicho ataque se acompañó de diarreas y que así han sido sus crisis anteriores revelando que su proceso enterocolítico cede al terminar su ataque asmático por lo que ordenamos un nuevo análisis parasitológico de sus materias fecales que recién practicó el 12-IV-1947 y que resultó negativo para la Giardia intestinalis porque se le había suministrado metoquina, pero positivo para la E. histolytica cuyos quistes se visualizaron en el examen realizado; asimismo se observa sangre con el procedimiento de la bencedina.

Instituimos tratamiento emetínico de acuerdo al peso real, 28.750 Kg., una serie de 0.28 grs. y al terminar indicamos stovarsol en dosis de 0.05 grs. por año de edad y por día.

Desde entonces ha seguido mejor; siguió haciendo conjuntamente anasmol. El 14-VII-1947 la volvemos a ver, dice haber cumplido el tratamiento indicado el que terminó hace un tiempo, que ha tenido fiebre urliana y que a continuación de la misma padeció un ataque de asma conjuntamente con diarreas.

El 2-VIII-1947 vuelve a consultarnos, ha aumentado algo de peso (1.250 grs. en 4 meses), tuvo un ataque de asma y se le practica con ese motivo un examen fecal el que resultó negativo; el 23 del mismo mes vuelve por haber tenido dos crisis asmáticas y así la vemos el 13-XII-1947; el 15-I-1948 y el 4-II-1948 siempre manifestando haber tenido fatiga acompañada de diarreas. Le practicamos otro examen parasitológico de las heces y resultó positivo para la E. histolytica cuyos quistes constatamos.

Consideraciones. — Presentamos este caso aún no curado por la enseñanza que reporta su conocimiento por cuanto de la simple lectura de su historia clínica se desprende que la amebiasis juega un rol impor-

tante en la determinación de las crisis alérgicas tanto respiratorias como digestivas pues ellas han mejorado y hasta desaparecido por temporadas cuando la enfermita ha estado en tratamiento y han reaparecido a su terminación. Se trata de un caso resistente a la terapéutica instituída probablemente por la discontinuidad y falta del cumplimiento exacto de sus indicaciones, pero que nos sirve para afirmar más aún nuestros puntos de vista en el tópicó que tratamos.

CONCLUSIONES. — El alérgico es un individuo predispuesto a perder su equilibrio funcional por causas muy distintas y por lo general incapaces de enfermar al resto de las personas.

Entre éstas “causas muy distintas” están las parasitosis intestinales en general y la amebiasis intestinal en particular, pero es de hacer notar que no todos los amebianos hacen síndromes alérgicos ni tampoco todos los síndromes alérgicos que pueden hacer los amebiásicos inciden sobre la esfera respiratoria bajo la forma de asma bronquial o de rinitis vasomotora.

Siendo el alérgico respiratorio, la consecuencia de una forma de reaccionar del organismo ante factores múltiples cabe pensar que si la “condición” está dada por el individuo, por el “terreno alérgico”, la “causa” puede determinarla entre los factores múltiples aceptados por todos los alergistas, las parasitosis intestinales, por ello en presencia de todo alérgico pertenezca ella a la esfera respiratoria, digestiva, cutánea, nerviosa, etc., lo primero que debe hacerse si la causal etiológica no surge de inmediato, es un análisis parasitológico de las materias fecales, reiteradamente repetido si llegara a ser negativo y con ello dilucidaremos muchas veces un diagnóstico y tendremos indicado un tratamiento a seguir.

En cuanto al pronóstico de las alergias respiratorias simples es bueno, pues la mayoría se curan y el resto se mejoran.

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

- Alvariñas, C. - Solari, M. A. y Rivero, E. — Parasitosis intestinal y síndromes alérgicos. Revista de la Asoc. Argt. de Dietología, 1947, N° 17, pág. 37.*

- Argañaraz, R.* — Consideraciones sobre alergia. *La Semana Médica*, 1939, pág. 533.
- Bacigaluppi, E. E.* — Alergia y enfermedades alérgicas. *La Semana Médica*, 1939, pág. 958.
- Browne, A.* — Valor clínico del concepto de alergia. *El Día Médico*, 1945, pág. 157.
- Bózzola, J. A.* — La Alergia. *El Día Médico*, 1940, págs. 205 y 231.
- Carri, E. L.* — Síndromes de repercusión general producidos por flage-
lados parásitos del intestino. *La Prensa Médica Argentina*, 1947,
pág. 233.
- Carri, E. L.* — Giardiasis intestinal y síndrome convulsivo. *Revista Mé-
dica de La Plata*, 1947, pág. 290.
- Carri, E. L.* — Parasitosis intestinal y síndromes alérgicos. *Revista Mé-
dica de La Plata*, año 1948, pág. 5.
- Carri, E. L.* — Índice parasitológico humano en un sector de La Plata
(Tolosa). Inédito.
- Herraiz Ballesteros, Leopoldo.* — Alergia. *La Semana Médica*, 1944,
pág. 608.
- Goñalons, G. y Zanalda, D. D.* — Parasitosis intestinal y reflejos alér-
gicos. *Arch. Argt. de Ap. Dig. y de la Nutrición*, 1944, pág. 65.
- Grana, A. - Recarte, P. y Balea, R.* — La histaminemia en la alergia
hidatídica. *Medicina*, 1943, pág. 198.
- Moreno, J.* — Consideraciones sobre alergia. *La Prensa Médica Argen-
tina*, 1939, pág. 2230.
- Negrete, D. H.* — Nueva concepción de la alergia. *La Semana Médica*,
1942, pág. 1597.
- Ruiz Moreno, G.* — Alergia. *El Día Médico*, 1936, pág. 964.
- Ruiz Moreno, G.* — Los síndromes alérgicos. Causa, orientación y tra-
tamiento. *El Día Médico*, 1937, pág. 3.
- Ruiz Moreno, G.* — Diagnóstico y tratamiento alérgico. *El Día Médico*,
1941, pág. 902.
- Ruiz Moreno, G.* — Breve historia de la alergia en la República Argen-
tina. *La Prensa Médica Argentina*, 1943, pág. 626.
- Ruiz Moreno, G.* — Alergia. *Supl. de El Día Médico*, 1944, N° 7.
- Ruiz Moreno, G.* — Ensayo de clasificación de los fenómenos de alergia
clínica. *Alergia*, 1947, pág. 35.

R E S U M E N

Las parasitosis intestinales y en especial las protozoosis a Enta-

moeba histolytica actúan favoreciendo o produciendo diversos síndromes alérgicos.

Entre los síndromes alérgicos favorecidos o producidos por la Entamoeba histolytica cuando parasita el intestino del hombre se encuentran las alergias respiratorias bajo la forma espasmódica del tipo del asma bronquial o de rinitis vasomotora del tipo obstructivo u hidrorreicó, lo que se ha podido demostrar con la observación y el estudio de un núcleo de enfermos cuyo diagnóstico se basa en una triada indiscutible: la constatación clínica del síndrome alérgico, la visualización microscópica del protozooario o de sus quistes y la prueba terapéutica positiva.

Si bien es cierto que aún no se ha podido realizar la prueba experimental por falta del alérgeno o antígeno específico que aún no hemos logrado aislar, también es cierto que no se puede negar lo evidente y que debemos aceptar como curados los casos que presentamos y hemos dado de alta después de larga observación.

A B S T R A C T

Intestinal parasitism and specially protozooosis by Entamoeba Hystolitica acts helping or producing several allergic syndromes. We find, among these allergic syndromes favoured or produced by the Entamoeba Hystolitica when it lodges the man's intestine, respiratory allergies under the spasmodic form of bronchial asthma or vasomotory rhinitis of obstructive or hydorrheic type, which it is proved with the observation and study of several patients, whose diagnosis is based in these three points: clinical constancy of allergic syndromes; microscopic view of the protozoa or of its cysts and positive therapeutic proof.

If it is true that the experimental proof couldn't be performed on account of the absence of allergen or specific antigen which we couldn't yet insulate, it is also true the we can not refuse what is certain and we must accept these cases as being cured after a long observation.

R E S U M E

Les parasitoses intestinales, spécialement les protozooosis à Entamoeba Hystolitique, agissent favorisant ou produisant de divers syndromes allergiques. On trouve, parmi ces syndromes allergiques favorisés ou produites par l'Entamoeba Hystolitique quand elle se loge dans l'intestin de l'homme, les allergies respiratoires sous la forme spasmodique du type de l'asthme bronchiale ou de rhinite vasomotrice du type obstructif ou

hydorrrhérique, ce qu'est démontré, après l'observation et l'étude d'un groupe de malades dont leur diagnostic se fonde dans ce trois points: la constatation clinique du syndrome allergique; la visualisation microscopique des protozoaires ou de leur kystes et la preuve thérapeutique positive.

Si bien il est vrai qu'on n'a pas encore pû réaliser la preuve expérimentelle par la manque de l'allergène ou de l'antigène spécifique qu'on n'a pas encore pû isoler, il est aussi vrai qu'on ne peut pas nier ce qui est évident et nous devons accepter, comme guéris, les cas présentés après d'une longue observation.

OBLIGACIONES DE LOS MAYORES FRENTE AL DERECHO DE LOS MENORES

Conferencia pronunciada el 2 de abril en el

ATENEO DE MONTEVIDEO

POR EL DOCTOR MIGUEL ANGEL GARCIA OLIVERA

Profesor Adjunto de Medicina Legal

Cuando alguien se propone, como nos hemos propuesto hoy, encarar, siquiera sea un aspecto, del vastísimo tema que concierne a la minoridad, no hay quien pueda sustraerse a él.

La constante preocupación que despierta en todo espíritu normal, escapa de las esferas científicas o especializadas, para ingresar a la órbita general de la Sociedad recorriendo una a una, todas sus estratificaciones.

Aquel que aparentemente fuera objeto de la despreocupación del pasado, está en su hora —podríamos decir— abreviando el concepto de Ellen Kay que denominó a éste, el “siglo del niño”.

Y no es precisamente porque sus problemas hayan nacido con el 1900, ni llenen la época, con manifestaciones novedosas de sus modalidades. Es porque se ha comprendido que en su pequeñez, encierra toda la grandeza del mundo; en su simplicidad, la complejidad de los fenómenos vitales; en su pasividad, la esencia de la agitada actividad humana y en su tosquedad, los coloridos de la belleza, en sus más suaves tonalidades.

Pero sería engañoso sentirnos depositarios de tan altruísta virtud y erigirnos en los creadores de un sentimiento que ha nacido con nuestra especie, porque no es sino la exteriorización de uno de los instintos que rigen la vida animal: el instinto de conservación.

El niño, es el protoplasma en el sentido de lo primero —primera formación— de lo que se ha dado en llamar la célula de la sociedad: he invocado a la familia.

El marca su iniciación; él ha de ser su nuevo sostén en la azarosa lucha por la vida; y su propagador, cuando a través de los años engendre un nuevo niño, eslabón que une las generaciones, en la cadena filogenética.

¿Cómo entonces no crear preocupaciones en nosotros, si las ha creado en nuestros más remotos antecesores? ¿Cómo no interesarnos por él, y cómo no imponernos obligaciones, cuando le hemos concedido derechos? Y tampoco en esta concesión hemos sido los iniciadores.

Marco Aurelio, en el siglo II de la era cristiana, promulgaba la primera disposición gubernativa, al establecer la “Pretura Tutelar” en el Imperio Romano, transportando el espíritu de la filosofía estoica de los griegos y colocando bajo el amparo de un magistrado del Estado, a los “menores abandonados, enfermos y menesterosos”; marca la primera etapa en el planteo del problema.

En la Edad Media, lo encara el cristianismo; y lo enfoca desde el ángulo religioso, llegando a la acción por otro móvil filosófico: la virtud de la Caridad. Sus consecuencias son la aparición de instituciones privadas y de fundaciones religiosas que podríamos catalogar como una segunda etapa en la marcha hacia las soluciones.

La Revolución Francesa —creando el Estado Moderno— sería la tercera, fundamentada, en las obligaciones sociales relacionadas con la dignidad del hombre, proclamando los derechos de igualdad y fraternidad.

Estamos ahora viviendo la cuarta etapa, con el concepto

científico de la adecuación de los Códigos, a la Personalidad Humana y precisamente ha sido en el menor, en quien se ha cristalizado el mejor deseo de estudio de su personalidad, relacionada al patrono del equilibrio biológico y encuadrada en la Sociedad.

Es que no ha podido dejarse de lado al niño, frente a los nuevos conceptos de lo que podríamos llamar la biología social, buscando solucionar las situaciones debatidas, mediante el estudio psico-somático, con dedicación endocrinológica del niño y de sus reacciones antisociales, para lograr una terapéutica adecuada; lógica en el sentido de la medicina social.

Y los ciudadanos del mundo, colaborando con médicos y abogados; abanderados de un verdadero símbolo de redención humana, han entretejido sus tesis para modelar la legislación que pueda elevar la imagen del niño sobre los vicios, las desviaciones y las desgracias de la humanidad.

Inglaterra con “Poor Law Act” y “Children Act” del año 1908 ha legislado sobre “Menores abandonados y des-cuidados, pobres”, disposiciones que aplica el “Board of Guardian”.

Holanda con los “Consejos de Tutela” que solicitan, cuando lo estiman preciso el retiro de la patria potestad de los padres negligentes o perversos; con la creación de una “Policía de menores y mujeres”.

Alemania tenía la “Federación de Protección Juvenil” para menores abandonados, anormales y enfermos. Aunque en los últimos tiempos de la preguerra extendió la tutela del Estado a toda la minoridad.

Bélgica el “Tribunal Juvenil” para los menores delin-cuentes y regímenes de hogares para los abandonados, dispues-tos por el Procurador del Rey.

España los “Tribunales Tutelares”, colegiados, cuyos jue-ces son padres presididos por un abogado y las “Juntas de Protección de Infancia” que se encargan del amparo de los menores.

Francia con otra visión —antes de la guerra— cargando en cuenta de los padres las desviaciones de sus hijos, le retiraba la patria potestad y disponía de los mismos juzgándoles por Tribunales en lo Civil o Penal según el fuero que hubiesen injuriado.

Italia con el concepto totalitario de crear un hombre del Estado rompía el binomio biológico madre e hijo —como Alemania— pero iba a la protección de una y de otro esmerándose en el desarrollo físico de las criaturas, futuros soldados.

Todos estos Estados europeos sostienen Casas Hogares, escuelas, colonias, etc., donde practican la terapéutica y prevención de la delincuencia infantil, de sus estados de abandono o de sus miserias fisiológicas.

En América la preocupación no ha sido menor.

Estados Unidos, la gran nación del norte, para cuyo potencial económico-social pareciera no existir problemas sin soluciones, ha mostrado al mundo la multiplicidad inacabable de sus recursos y la modalidad característica de su educación. El “Children Bureau” Ministerio Federal por cuya dirección han desfilado las más destacadas autoridades en la materia, es la Institución Rectora en la lucha perenne contra los peligros que acechan a la infancia. Las Cortes Estatales, tienen fueros especiales para ella y una verdadera emulación de institutos oficiales y privados, entre los que se destacan “Children Village”, “The Orphan Asylum”, “Henry Ford Trade School”, “Ford Republic”, etc. exhiben ante propios y extraños la nobleza de un espíritu y la aspiración de bien público que traduce esa monumental obra social, sin lesionar los afectos y sentimientos familiares.

Brasil, más próximo a nosotros, ha seguido por esa ruta de verdadera justicia social creando y manteniendo numerosos institutos dedicados a la guarda, protección, educación y re-educación de los menores, cuidando asimismo el principio directivo, de la conservación del vínculo familiar, en cuanto él es digno de ser respetado.

Y en este país, es justamente donde la minoridad ha despertado mayores inquietudes en sus hombres destacados, logrando enfocar el camino de sus soluciones mediante esta legislación que vosotros tenéis y que marca un rumbo en el devenir del problema: el “Código del Niño”.

Sería ridículo que pretendiese yo, hablar de vuestras cosas. Pero me perdonaréis si no puedo silenciar la óptima impresión que ha dejado en mi espíritu esos resplandecientes establecimientos que proclaman en alta voz la noble preocupación de esta Sociedad Uruguaya: tal la Colonia de Santa Lucía, que visitamos hoy.

En mi patria, esa preocupación arranca de las ideas sociológicas de Belgrano, que plasma Rivadavia en 1823 al fundar la Sociedad de Beneficencia de la Capital.

Debiera pasar en revista a Echeverría, Alberdi, Pellegrini, Sarmiento, etc., para llegar a Luis Agote, médico cuyo nombre traspasó las fronteras del Plata por su método de transfusión de sangre y autor de la Ley 10.903, sancionada por el Congreso de la Nación el año 1919 vigente aún, creando el “Patronato de Menores”, e inspirada por el Dr. Jorge E. Coll.

Y citar después a Arenaza, Nelson, Paz Anchorena, Palacios, Bullrich, Aráoz Alfaro, etc., para llegar a las más modernas disposiciones legales, que se inician con la Ley 4547 de la Provincia de Buenos Aires creando la “Dirección General de Protección a la Infancia”, hoy “Protección de Menores”, sancionada por la Legislatura de Buenos Aires el día 30 de abril del año 1937 y promulgada el día 12 de mayo por el Gobernador Manuel A. Fresco; y la Ley 4664 creando los Tribunales para Menores, sancionada el 21 de diciembre del año 1937 y promulgada el 3 de enero del año siguiente por el mismo Poder Ejecutivo (proyecto del Senador Justo Rocha).

De entonces aquí han florecido iniciativas y se han concretado cuerpos de legislación en Provincias como la de Men-

doza y Santa Fe, durante los años 1938 y 1939. Y esperamos el “Código del Niño” en el orden nacional —que vosotros ya tenéis— y con él la revisión y organización definitiva de nuestras instituciones nacionales, acordes con las nuevas doctrinas y prácticas.

Bien a las claras está, que los hombres han querido cumplir con aquella obligación, frente a un indiscutido derecho y se han esmerado en brindar ese conjunto de leyes que ha ido repitiéndose y perfeccionándose en el transcurrir del tiempo y en los distintos países.

Pero hay otras obligaciones a cumplir, o por mejor decir: hay obligaciones de otra naturaleza, a las que quiero aludir.

Es menester que comprendan los mayores, las necesidades de sentir preocupación y de crearse inquietudes, en la corriente de ayudar al integralmente normal desenvolvimiento del niño.

Es menester que piensen —no basta con que sepan— que el niño de hoy es el hombre de mañana. Y siquiera sea por sus propios intereses, que si este niño, será quien deba soportar o sobrellevar sus vejez, cuente con una mente sana donde cuajarán las soluciones a sus dificultades.

Y que no bastan las soluciones oficiales directamente dirigidas al problema de la infancia, para garantizar su integridad física y moral.

No es sólo cuestión de casas, escuelas, o colonias, donde crear y educar al niño.

No es sólo un problema de dinero oficial.

En manos de los mayores está la solución de fondo que es de educación médica; de plasmogénesis.

Nuestro trabajo diario en el consultorio del Tribunal de Menores N° 1 de la Provincia de Buenos Aires —ubicado en La Plata— nos demuestra, con la fuerza de la repetición, en donde radica el mal.

El Tribunal interviene en dos situaciones diferentes a) en

menores abandonados y b) en menores delincuentes. Que a los efectos de esta disertación son una misma cosa.

Ambos tipos observados desde el punto de vista médico-psico-somático nos muestran ejemplares de: a) menores normales y b) menores anormales.

Niños normales o niños anormales, en sus situaciones de abandonados o delincuentes, reconocen una misma causa etiológica fundamental: la organización y la salud del núcleo familiar.

En los menores abandonados juega un rol casi exclusivo.

En los delincuentes —como en algunos de aquéllos—, suele aflorar el factor constitucional exhibiendo signos somáticos, denominados estigmas físicos; o tendencias delictuosas, estigmas psíquicos, que traducen taras hereditarias y que se ha dado en llamar “factor criminógeno”.

La estadística que me he permitido confeccionar con 77 casos de menores que han desfilado por nuestro Tribunal, durante los meses de enero a marzo de 1948, en cualquiera de las situaciones de su incumbencia, acusan a sus padres:

33 casos en situación de concubinato, o sea el	42,8 %
44 casos en situación de matrimonio, o sea el	57 %
7 casos con antecedentes de alcoholismo o sea	9 %
19 casos con antecedentes de sífilis o sea	24,6 %
y 32 casos de analfabetismo	41,5 %

Estas cifras porcentuales, son bien ilustrativas respecto de la participación que los factores familiares y constitucionales tienen, en nuestros sujetos de observación.

La vieja concepción Lombrosiana que revolucionara el concepto del delito y de la pena con su “Escuela Positiva”, ha sido la piedra sólida y fuerte del cimiento de esta moderna

construcción. Y si bien no vemos hoy, en “la bestial máscara anatómica” de su “criminal nato”, otra cosa que un conjunto de fuerzas o potenciales en latencia, no es menos cierto que ellas es verán impedidas o fomentadas en sus exteriorizaciones, conforme sea la cohesión y los hábitos de la organización familiar.

Pero señores: ¿es que acaso este factor criminógeno no ha sido amasado en la plasmogénesis del niño? No cuesta mucho trabajo remontarse a sus orígenes y volveremos a caer en ese núcleo familiar: el matrimonio o el concubinato; cuando no la seducción o la prostitución.

El matrimonio por despreocupación hacia sus hijos, por incapacidad en su crianza y educación; por estados conflictuales que impregnan el sistema nervioso de las criaturas; por el adulterio que los lleva a una preocupación ajena a la de aquellos, cuando no a la separación de los cónyuges.

El concubinato: por los estados conflictuales, que comúnmente acarrearán el abandono de uno de sus componentes o la conjunción de distintos grupos familiares heterogénicos en el mismo hogar, determinando reacciones de los menores que se traducen en fugas, cuando no en otros tipos de actos antisociales o inmorales.

La seducción, por la falta de un hogar constituido; la entrega del niño a manos mercenarias, en ocultación del deshonra.

Y en la prostitución, por la pérdida de la afectividad en la madre, para quien el hijo no ha sido sino la satisfacción de un capricho o de un interés, en una vida marginada de la ética. Sin embargo es honesto decir, que no siempre la prostituta obra bajo el signo de la perversión. Todos conocemos la antítesis de ésta premisa, que redime su vida en la constante preocupación por el hijo.

Factores determinantes, aquellos que nos ha denunciado la estadística, vienen a incidir sobre cualesquiera de esos núcleos familiares para desencadenar la crisis del niño, factores que

se agrupan bajo los aspectos ético-moral; económico; tóxico; infeccioso o de orfandad.

Este último, en no pocos casos, suele ser la resultante de los otros.

Es la profilaxis de esos factores la que debemos encarar, como encara la medicina social los problemas de eugenesia. Y es aquí donde nace la obligación de los mayores para con los menores, a que he querido aludir.

La comprobación del consultorio es clara en esta determinación y precisamente con el objeto de evidenciarla, hemos adoptado una "ficha psico-biológica" que propuse al Sr. Juez Dr. Alberto Peralta Bello y que —me es grato decirlo— aceptó entusiastamente.

En esta ficha, tratamos de inquirir los antecedentes del padre y de la madre: escolaridad, ocupación, conducta en el hogar, y en el medio social en que actúan, carácter habitual, los aportes económicos que lleva cada uno al hogar, los factores tóxicos e infecciosos anteriores y actuales, que puedan significar una carga hereditaria trasmisible a su prole.

En los hermanos: la escolaridad, ocupaciones y hábitos, la salud habitual y actual, etc.

Y en los personales el nacimiento y alimentación; las enfermedades, intoxicaciones e infecciones. Su vida social: escolaridad, juegos, hábitos y tendencias, su conducta y sus condiciones de trabajo.

Con estos datos anotados, procedemos al examen somático siguiendo la técnica común y pasamos en revista sucesivamente: piel, cabeza, cabellos y sistema piloso; boca, labios, dentadura, paladar; nariz y orjas. Buscamos sus signos —estigmas— que se anotan cuidadosamente. El examen físico se continúa con el cuello; anotando los ganglios; el tórax, y abdomen. Se examinan los aparatos respiratorios, midiendo la capacidad pulmonar; circulatorio, digestivo y génito-urinario, con especificación de los vicios y de la iniciación en la vida sexual. Se estudia el esqueleto y sus posibles malformaciones; la adipo-

sidad y su distribución; la talla, el peso y sus relaciones para obtener el índice de robustez; y las relaciones funcionales endocrinológicas con el desarrollo del menor.

La exploración psíquica se hace mediante el análisis de sus tres esferas: intelectual, afectiva y activa.

En la esfera intelectual, interesan los procesos de atención, senso-percepción, memoria, imaginación, asociación, concepto, juicio y lenguaje.

En la vida afectiva, sus emociones, pasiones y sentimientos.

Y en la activa, los procesos volitivos, las tendencias, el temperamento y el carácter, dosificando la participación que en el mecanismo de deliberación y determinación, tienen los factores intelectivos y afectivos, para descubrir los móviles que le llevaron a la acción. Y con ellos determinar su capacidad de adaptación al ambiente familiar, escolar, social y de trabajo.

Las condiciones de adaptación al medio en que el menor actúa son los equivalentes a los antecedentes clínicos de nuestros enfermos comunes y sirven al médico de manera importantísima, al extremo de adquirir un carácter esencial en una inmensa mayoría de casos. Podríamos decir que la acción patógena del menor, no es sino el reflejo del medio ambiente que frecuentó y de la salud integral: física y moral, de sus progenitores.

Llegamos en lo posible, a conocer la personalidad del menor; que no es otra cosa, que la coordinación de todos esos elementos psico-somáticos, para encasillarle dentro de uno de los tipos constitucionales de Kretschmer.

“Las miserias del hogar mal conforman a los niños y sus huellas perennes se reflejan en la ulterior constitución y capacidad del adulto”, decía yo, en las “Memorias” del Tribunal, publicadas en el año 1946, y agregaba: “en este sentido no debemos olvidar los preceptos escuchados de labios del maestro Aráoz Alfaro, en su constante bregar por la adecuada alimentación del niño”. “Significa ello un poderoso abrigo

contra las infecciones de toda naturaleza y en especial la tuberculosa”.

En el análisis de los delitos de menores, aparece concomitantemente con las deficiencias nutricias, los cometidos por “estado de necesidad” que le llevan especialmente a hurto por hambre.

Otro producto patológico resultante de hogares anormales, es el delincuente sexual, especialmente cuando el mal ejemplo familiar toma al niño en momentos de desarrollo de su “líbido”. Y no son raras en el Tribunal, observaciones de las más repugnantes promiscuidades entre padres e hijas, o entre hermanos.

Y cuando allí existe el condimento de la infección sifilítica, resaltan los rastros estigmáticos como marcas indelebles de la especificidad. He aquí la elaboración —plasmogénesis— de una personalidad enfermiza, cuyo descubrimiento por parte del médico, ilustra beneficiosamente al Juez.

Sea normal o anómala, colocamos frente a frente esa personalidad infantil con el acto que motiva la causa en trámite. Inquirimos de él mismo un juicio de sus actos, comparamos, ponderamos y nos embarcamos en búsqueda de una solución que resuelve el problema planteado, fundando nuestra opinión en la psico-génesis del acto y en la capacidad de adaptación ambiental. Procedemos con el criterio del médico frente al enfermo. No de la autoridad frente al reo.

Pero he aquí de nuevo el problema: ¿cuáles son las condiciones de aquel núcleo familiar? ¿No han sido ellas las que han impulsado al niño hacia su situación judicial?

No voy a decir una novedad. Pero sí una verdad, que no por conocida debemos dejar de repetir.

Nuestras observaciones nos colocan en el terreno de reafirmar que son precisamente ellas en su gran mayoría, las que marcan el sendero torcido en el deambular del niño. La mala constitución del núcleo familiar, especialmente los concubinatos reiterados de la madre, sin excluir los del padre; el

analfabetismo de éstos o de uno de ellos, el alcoholismo y la sífilis.

En su afán de profilaxis, nuestras instituciones han encarado esos aspectos con legislaciones más o menos adecuadas. Se ha llegado así a la ley de educación común, con la escolaridad obligatoria; a la represión del alcoholismo; a las leyes de profilaxis antivenérea, con declaración obligatoria de los enfermos y al examen prenupcial.

Pero sus resultados, bien lo vemos, son aleatorios.

Es un problema de conciencia y de educación del pueblo y en ese sentido debe intensificarse la acción de los gobiernos.

Que cada uno sepa lo que va a engendrar o lo que es capaz de engendrar. He aquí la cuestión biológica.

Y que cuando exista alguna disposición legal, sea lo suficientemente divulgada para que nadie la ignore; accesible para que todos la cumplan y necesariamente severa en sus sanciones para quienes la violen.

A esta altura de nuestra civilización, no debiéramos admitir un solo analfabeto y a los que hubiere, se les debiera privar de toda protección oficial en trabajos o empleos, mientras no aceptaran su alfabetización, ya que con ello dan el primer paso hacia su ilustración. De este modo venceríamos a la ignorancia, al vicio y al concubinato, que suele ser su secuela; o por lo menos, le atenuaríamos en el número.

Se debiera obligar el tratamiento específico bajo pena de sanciones semejantes o de reclusión en establecimientos hospitalarios, hasta tanto pierda la peligrosidad del contagio y de la transmisión.

Y sugiero también el examen de la recién casada, que podría ser pre-concepcional, dentro del segundo mes del matrimonio ya que razones de pudor o influencias religiosas, no han logrado imponer a ellas el prenupcial establecido para el hombre. Siempre estaríamos a tiempo para conseguir un producto refractario a la heredo-lúes.

Dejo con estas sugerencias expresadas las mínimas obliga-

ciones que cada uno tenemos que imponernos frente al derecho del niño, a una salud física, que moldeará su vida psico-somática, en beneficio de la Sociedad y en favor de la propia integridad individual.

R E S U M E N

En la conferencia, el disertante estudia el problema de la minoridad desde el punto de vista médico-social haciendo un repaso histórico que evidencia la preocupación que despertara a través de todas las épocas.

Pasa en revista especialmente las iniciativas formalizadas en nuestro país y llega a la conclusión de que no bastan las iniciativas oficiales para elevar el nivel psicofísico de los menores. Que es menester que los mayores adopten precauciones y medidas profilácticas y terapéuticas para que sus descendientes no lleven en sus contexturas los estigmas psicofísicos de sus degeneraciones, que evidencia la estadística.

A B S T R A C T

The author studies the problem of minority from medicosocial point of view and reviews historically the awaked preoccupation through every epoch.

He especially reviews formalized initiatives in our country and arrives to the conclusion that official initiatives are not enough to rise psychophysical level of minority. He thinks it is necessary that the elder must adopt prophylactic and therapeutic rules in order that their descendent don't carry psychophysic stigmas of their degeneration, which is proved by the statistics.

R E S U M E

L'auteur étudie le problème de la minorité selon le point de vue médico-sociale en faisant une révision historique que prouve la préoccupation de toutes les époques.

Il passe en revue spécialement les initiatives formalisées dans notre pays et il arrive à la conclusion que les initiatives officielles ne sont pas assez pour élever le niveau psychophysique des mineurs. Il est nécessaire que les majeurs adoptent des précautions prophylactiques et thérapeutiques pour que leur descendants ne portent pas les stigmates psychophysiques de leur dégénération.

ALERGIA TUBERCULOSA. NUEVO CONCEPTO SOBRE SU ETIOPATOGENIA

POR EL DOCTOR DANIEL HUGO NEGRETE

Profesor Adjunto asistente de Patología y Clínica de la Tuberculosis

Muchos son los autores que se han ocupado del tema y numerosos son los conceptos por ellos expuestos. La mayoría concuerdan en establecer una íntima relación entre los procesos de alergia e inmunidad, y es clásico observar como se pretende medir el grado de inmunización, en tuberculizados, por la intensidad de las reacciones alérgicas.

Ya en el año 1942, en una publicación titulada "Nueva concepción de la alergia" (1), nos manifestamos reacios a aceptar los conceptos clásicos sobre el tema y expusimos una teoría nueva, que servirá de base al presente trabajo.

En esa oportunidad definimos la alergia en general, como una modificación del organismo por alteración metabólica, que le impide desarrollar el mecanismo de defensa específico para determinado agente nocivo, el cual, en tales condiciones, puede ejercer su acción sobre las células del mesénquima (endotelios vasculares) produciendo su inflamación, con el consiguiente espasmo vascular y edema por alteración de la permeabilidad de las paredes de los capilares.

Asimismo, al referirnos a las causas originadoras de esa incapacidad defensiva del terreno, dijimos que podían

(1) La Semana Médica, N° 33, de 1942.

dividirse en dos grupos: 1º) Labilidad hereditaria consistente en un retardo metabólico, tal como ocurre en el artrismo, donde se nota una evidente predisposición a sensibilizarse. 2º) Acción masiva o repetida de un agente mórbido, que determina el desgaste de los medios de defensa correspondientes al mismo. Este estado, en que el organismo se encuentra desarmado frente al agente nocivo, es lo que clásicamente se denomina sensibilización o hipersensibilidad.

La especificidad de la alergia, que es “casi absoluta”, se debe a que el organismo emplea medios de defensa diferentes para neutralizar la acción de cada agente nocivo.

En el mencionado trabajo expusimos, además, las relaciones que, en nuestro concepto, existen entre los procesos de alergia e inmunidad en las enfermedades infecciosas.

A este respecto, sostuvimos que se trata de dos fenómenos distintos generados por el mismo proceso: la inmunidad está dada por la intensidad de la fagocitosis y en consecuencia, la producción de anticuerpos específicos del germen; la alergia se produce por un exceso de toxinas que sobrepasa la capacidad de neutralización del organismo, pudiendo fijarse sobre las células mesenquimáticas.

Según acabamos de decir, estos dos fenómenos se generan por el mismo proceso.

En efecto, cuando los gérmenes invaden al organismo y se determina activa fagocitosis y anticorpoogénesis, mueren gran cantidad de ellos produciéndose su autólisis y consiguiente digestión tisular con enorme liberación de toxinas, las cuales, al no poder ser neutralizadas por haberse agotado los mecanismos de defensa, pueden fijarse sobre las células mesenquimáticas desencadenando los fenómenos alérgicos, o bien sobre las parenquimáticas generando los síntomas especiales de la enfermedad.

La alergia sería, en esta forma, una consecuencia del proceso de inmunización activa en las enfermedades infecciosas.

De acuerdo con los conceptos expuestos, y aplicándolos al caso particular de la tuberculosis, diremos que la alergia, en esta afección, es la imposibilidad por parte del organismo para defenderse de las toxinas metabolizándolas, neutralizándolas o eliminándolas, para evitar que dichos cuerpos puedan actuar sobre las células del mesénquima desencadenando las manifestaciones denominadas alérgicas.

Cuando estos mecanismos de defensa se agotan debido a la acción masiva o repetida de las toxinas, ellas se acumulan en el medio interno hasta que, alcanzando cierto umbral o tenor, pueden difundirse a través de las membranas celulares y producir inflamación de las células, dada su condición de amino-ácidos heterólogos.

En el organismo existen dos territorios diferentes: el mesénquima, compuesto de células indiferenciadas y los parénquimas formados por elementos anatómica y funcionalmente definidos. Cuando las toxinas son capaces de franquear las membranas celulares de los parénquimas originan síntomas que nosotros denominamos de enfermedad (síntomas de impregnación toxi-bacilar).

Cuando, contrariamente, actúan sobre el mesénquima y en especial sobre los endotelios vasculares, determinan síntomas por espasmo los cuales, a su vez, generan diversas manifestaciones denominadas alérgicas (crisis de asma, expectoración albuminosa abundante, etc.).

La última barrera que se opone a la acción de las toxinas sobre las células es, de acuerdo con lo dicho, la que constituyen las membranas celulares.

Dichas membranas tienen acción selectiva sobre los solutos que las atraviesan, de modo que para ser franqueadas por las toxinas, su permeabilidad debe estar alterada por perturbación de los factores que intervienen en dicha función, como ser el equilibrio ácido-básico, el equilibrio iónico, la concentración a que se hallan las toxinas, etc.

De acuerdo con los conceptos expuestos la alergia, en

tuberculosis, es la alteración metabólica que permite la acumulación y fijación de las toxinas sobre las células del mesénquima.

Es debida, dicha alteración a la acción masiva o sostenida de la misma toxina que agota los medios de defensa que le opone el organismo para evitar su acción.

Una serie de hechos biológicos que se observan en el transcurso de la infección tuberculosa apoyan esta manera de pensar.

Si a un sujeto sano se le realizan las reacciones de Mantoux o de Von Pirquet, ellas resultan negativas. En otros términos, puesta la tuberculina en contacto con los tejidos de un sujeto normal no los inflama porque dicho sujeto dispone de medios naturales capaces de oponerse a su acción (metabolismo normal permeabilidad selectiva de membranas intacta).

En un enfermo primoinfectado con tuberculosis, las reacciones serán negativas durante un lapso de tiempo variable que se denomina período prealérgico de Debré y Jaquet, y que se extiende aproximadamente lo que el período de incubación.

La explicación de este fenómeno puede darse de la siguiente manera: cuando una vez contaminado el sujeto, se constituyen los focos tuberculosos, el organismo recibe de ellos cantidades crecientes de toxinas. Al principio se defiende bien de ellas metabolizándolas, neutralizándolas o eliminándolas, pero llega un momento en que ya no puede hacerlo y entonces dichas toxinas se acumulan en el medio interno hasta alcanzar determinado tenor o umbral que será tanto más bajo cuanto más se encuentre alterada la permeabilidad selectiva de las membranas celulares. Franqueado dicho umbral podrán fijarse, en las células.

Si su acción se ejerce primeramente sobre los elementos de parénquima aparecerán síntomas denominados de impregnación toxibacilar; si, por el contrario, puede actuar en pri-

mer término sobre el mesénquima se notarán fenómenos de alergia, y si al mismo tiempo se fijan sobre ambos territorios, la sintomatología será mixta. (Por ejemplo, niños con una primo-infección manifiesta acompañada de asma tuberculosa).

Una vez transcurrido el mencionado período prealérgico, si realizamos las reacciones de Von Pirquet y Mantoux notaremos que se han hecho positivas.

Este cambio es debido a la disminución de los mecanismos defensivos en todos los tejidos de modo que al ser depositada la tuberculina sobre la piel previamente escarificada, puede actuar sobre las células mesenquimáticas e inflamarlas.

La cuti positiva es en este caso, y en general en todos, índice de falta de defensas contra la toxina.

En efecto, después del período pre-alérgico, se instala una verdadera hiperergia que no es otra cosa que la impotencia del organismo frente a las toxinas, las cuales son capaces de fijarse en las células de mesénquima, pues han alcanzado una concentración en los humores que les permiten traspasar las membranas.

Este hecho nos explica porqué al realizar la reacción de Mantoux ésta será tanto más intensamente positiva cuanto más concentrada sea la solución de tuberculina empleada.

Además, ya hemos dicho que la tuberculina no puede fijarse directamente sobre las células sin sufrir un proceso de digestión tisular previo, con liberación de productos tóxicos difusibles. Por esta razón es que, para que se desarrolle la inflamación local de la piel, se requiere un plazo de 24 a 48 horas.

Instalada la alergia, no constituye un índice de mejoría ni de agravación del enfermo ya que puede observarse en casos evolutivos o regresivos.

Si durante el curso de la enfermedad dicha hiperergia desaparece tornándose la cuti negativa (anergia) tampoco

estamos en condiciones de pronosticar agravación o mejoría del paciente, pues en unos casos puede significar lo primero (caquexia, afecciones intercurrentes, etc.) y en otros nos indica la curación biológica del enfermo.

En resumen, una cuti positiva indica que el organismo ha disminuído su capacidad defensiva frente a la toxina tuberculosa, la cual puede ahora lesionar sus células inflamándolas.

Una cuti negativa, indica, en general, y salvo excepciones que se considerarán más adelante, que el paciente se defiende bien de las toxinas provenientes del mycobacterium.

De acuerdo con lo dicho anteriormente acerca de las diferencias existentes entre la alergia y la inmunidad no deberíamos interpretar los resultados de la cuti como índice de mayor o menor inmunización.

Sin embargo, en algunos casos la inmunidad y la alergia marchan paralelamente ya que son fenómenos generados por un mismo proceso.

Así, por ejemplo, cuando a un paciente tuberculoso que posee una cuti débilmente positiva se le practica una inyección de antígeno específico, se notan dos hechos importantes: aumento de la temperatura y positivización de la cuti. Ello es debido a que se desarrolla lo que llamamos inmunidad con alergia positiva.

En efecto, la aplicación del antígeno ha provocado formación de anticuerpos (inmunidad), pero dichos elementos al actuar sobre los gérmenes que poseía el enfermo han determinado la muerte de los mismos con gran liberación de sus endotoxinas. Al mismo tiempo, los mecanismos defensivos contra las toxinas se han menoscabado, de modo que al realizar la cuti da resultado fuertemente positivo (hiperergia).

También pueden la inmunidad y la alergia no marchar relacionadas, como ocurre en el caso de un tuberculoso que alcanza su completa curación. En él existe un máximo de

inmunidad que no permite el desarrollo de los gérmenes y, sin embargo, su cuti es negativa.

En el caso inverso de un paciente cuyas lesiones progresan debido a su poca inmunidad, la cantidad creciente de gérmenes libera, cada vez más toxinas, las cuales disminuyen los medios defensivos empleados contra ellas por el organismo. La cuti será entonces fuertemente positiva, pues la tuberculina depositada en la piel encontrará los tejidos menoscabados en sus defensas.

Si un sujeto en las condiciones descritas, continúa bajo la acción progresiva de las toxinas, terminará por llegar a la caquexia debido a las lesiones que se irán estableciendo sobre los parénquimas de sus órganos. Este fin será tanto más acelerado cuanto más cuantiosa sea la cantidad de toxinas liberadas en un tiempo dado.

En estos enfermos, los parénquimas se presentan alterados anatómica y funcionalmente y se realiza una verdadera parálisis del metabolismo. Prueba de lo dicho son los estados dispépticos y diarreas por hiposecreción de las glándulas digestivas que se observan en ellos. De la misma manera, los tejidos en general, pierden su vitalidad y no segregan fermentos capaces de digerir las proteínas de la tuberculina depositada en la piel escarificada a objeto de estudiar la cuti, la cual será negativa por dicha razón y no significa que exista una buena defensa, por parte del organismo, contra ella.

En los caquéticos existe inmunidad reducida con cuti negativa.

Un caso análogo, es el que se observa en los tuberculosos en los cuales se desarrolla una enfermedad intercurrente aguda, como la escarlatina por ejemplo.

En estos enfermos se nota que las lesiones tuberculosas se agravan y la cuti se hace negativa o sea que presentan poca inmunidad con anergia.

La explicación de estos hechos puede darse de la siguien-

te manera: los leucocitos se dirigen hacia los focos estreptocócicos formados por gérmenes más virulentos que el mycobacterium de la tuberculosis y que ejercen una acción quimiotáctica positiva más fuerte. El organismo responde a la excitación más intensa (escarlatina) y se hace insensible para la más débil (tuberculosis).

En esta forma la fagocitosis, y su consecuencia la anticorpo-genesis, se desarrolla para la escarlatina y se paraliza con respecto a la tuberculosis.

Por esta causa mueren pocos gérmenes de la tuberculosis y se liberan escasas toxinas, razón por la cual aumentan los mecanismos de defensa contra las mismas trayendo aparejadas dos consecuencias: 1º) Progresión de las lesiones tuberculosas por falta de inmunidad. 2º) Negativización de la cuti por aumento de los medios defensivos empleados para impedir la acción de las toxinas del mycobacterium.

Cabría preguntar ¿por qué algunos tuberculosos no encuadrados en los casos que hemos considerado presentan su cutirreacción negativa?

En ellos la alergia puede faltar debido a los siguientes factores:

1º) Poca producción de anticuerpos (la cantidad de gérmenes que muere es reducida y se liberan pocas toxinas de modo que el organismo dispone de mecanismos antitóxicos casi intactos).

2º) Por falta de gérmenes (sujetos que poseen gran producción de anticuerpos, pero los focos tuberculosos casi curados poseen pocos gérmenes, que al morir desprenden reducidas cantidades de toxina de la cual el organismo se defiende perfectamente).

3º) Existencia en el organismo de gran capacidad defensiva para neutralizar las toxinas (aunque la cantidad de toxinas que se produzca sea elevada, el sujeto dispone de medios en exceso para anularlos).

Consideraremos ahora el caso de un tuberculizado, po-

seedor de focos sépticos tuberculosos activos en equilibrio con el organismo, cuya cuti es positiva.

En él la inmunidad es grande, pues es capaz de impedir que las lesiones progresen, pero no tiene posibilidades de neutralizar la acción de las toxinas tuberculosas.

Este estado, que es debido a que la liberación continua de pequeñas cantidades de toxina, termina por menoscabar los medios defensivos que emplea el organismo para neutralizarlas.

Con el andar del tiempo, si el paciente llega a curar totalmente sus focos latentes la cuti será negativa, pues al no eliminarse las pequeñas cantidades de toxinas mencionadas los tejidos recuperarán sus posibilidades defensivas contra las mismas.

De las consideraciones que acabamos de exponer se deduce que tanto la anergia, como la alergia positiva pueden ser de buen o de mal pronóstico en un tuberculoso según las condiciones biológicas del organismo.

La anergia es de mal pronóstico cuando aparece en los caquéticos, en las formas agudas y durante el curso de las enfermedades intercurrentes porque indica poca producción de anticuerpos; es de pronóstico favorable cuando se instala en un paciente con buen estado general, pues revela la existencia de buenas defensas contra las toxinas o cuando acompaña a estados de curación biológica, debiéndose a falta de producción de toxinas por agotamiento de los gérmenes en los focos.

En lo que respecta a a alergia positiva, es de buen pronóstico cuando indica gran producción de anticuerpos que destruyen muchos gérmenes y se liberan muchas toxinas. Las defensas contra éstas disminuyen, pero los gérmenes se van agotando de modo que la producción de toxinas es cada vez menor y aumentan las posibilidades, por parte del organismo, para defenderse de ellas. El enfermo termina por curarse.

Contrariamente, puede ser de mal pronóstico cuando la cantidad de gérmenes que mueren por acción de los anticuerpos es inferior a la que se produce (lesiones muy extensas). Entonces la cantidad de toxina que diariamente afluye al medio interno no disminuye y termina por conducir al paciente a la caquexia.

La hiperergia es indicio de falta de defensas contra las toxinas las cuales actuando sobre los parénquimas de los órganos pueden conducir a la muerte.

Muchos autores, entre los que nos contamos, son partidarios de combatir la hiperergia en los tuberculosos procurando desensibilizarlos.

¿En qué consiste esta “desensibilización”? Según nuestro modo de encarar la etiopatogenia de la alergia, consiste en evitar que las toxinas puedan fijarse en las células.

¿Cómo lograrlo?

Empleando dos medios: 1º) Disminuir la producción de toxinas por destrucción de los gérmenes, para lo cual conviene administrar dosis crecientes de antígenos antituberculosos con lo que se consigue aumentar la producción de anticuerpo (inmunidad). 2º) Aumentar los mecanismos defensivos contra las toxinas.

Ya hemos dicho que el organismo se libra de ellas mediante su neutralización, metabolización y eliminación y que cuando estos procesos son incapaces de oponerse a su acumulación en los humores, las membranas celulares dada su permeabilidad selectiva, y a modo de una última barrera, les impiden actuar sobre las células.

Conviene, pues, en primer lugar, velar por el buen funcionamiento hepático combatiendo la más leve insuficiencia por ser el hígado el principal órgano relacionado con el metabolismo. En segundo lugar, es menester cuidar los distintos emunctorios para asegurar la buena eliminación de las toxinas. En último término, y teniendo en cuenta que la permeabilidad selectiva de las membranas celulares está regida,

entre otros factores, por la concentración de los solutos, el equilibrio ácido-básico y el equilibrio iónico, es preciso evitar que los pacientes entren en acidosis y se desmineralicen.

El factor citado en último lugar es quizá el más importante. Es posible que el equilibrio iónico actúe no solamente impidiendo que las toxinas franqueen las membranas celulares sino que, probablemente algunos iones, como el calcio, sean empleados, además para neutralizar dichas toxinas tuberculosas y obren como verdaderos amortiguadores.

Varios hechos apoyan esta hipótesis:

1º) El empleo, con buenos resultados, de distintos iones (calcio, magnesio, estroncio, etc.) como agentes antialérgicos.

2º) La acción desintoxicante que ejercen estos mismos iones en los tuberculosos (descenso de la fiebre, disminución de la taquicardia, aumento de peso, etc.) a la vez que producen negativización de la cuti-reacción de Von Pirquet.

3º) La disminución de la calcemia, magnesemia, etc. en el suero de muchos enfermos bacilosos.

4º) Los beneficios que en numerosos casos se obtienen, en estos enfermos, mediante dietas remineralizantes.

5º) La toxina tuberculosa no inflama los tejidos de un organismo normal en equilibrio iónico (cuti-negativa).

6º) El hecho de que en los lugares donde fluyen las toxinas, o sea alrededor de los focos tuberculosos, se formen precipitados calcáreos que contribuyen a la curación del proceso. Parecería que el organismo envía iones cálcicos a los lugares donde se desprenden las toxinas.

En nuestro concepto, el organismo emplea iones y no antitoxinas para neutralizar las toxinas tuberculosas.

1º) Porque el organismo virgen de toda infección tuberculosa posee, según hemos visto, medios para neutralizar las toxinas (cuti-negativa) que no pueden ser antitoxinas.

2º) El individuo tuberculoso, que podría poseer antitoxinas, tiene frecuentemente su cuti-positiva lo que indica que no es capaz de defenderse de las toxinas bacilares,

4º) Porque en cambio está demostrada la acción antitóxica de diversos iones en los tuberculosos.

5º) La fase negativa de Wright, que se observa cuando se aplica una inyección de antígeno antituberculoso a un paciente y que se debe a la brusca liberación de toxinas por muerte de gran cantidad de gérmenes, no aparece, o se atenúa mucho, si previamente se ha administrado cloruro de calcio debido a que este ión protege a las células.

CONCLUSIONES

1º) El nuevo concepto sobre la etiopatogenia de la alergia tuberculosa permite explicarnos las causas en virtud de las cuales varían los resultados de las reacciones de Von Pirquet y Mantoux en los distintos períodos y formas de la enfermedad.

2º) Asimismo, explica las diferencias existentes entre el fenómeno de inmunidad y el de alergia.

3º) Aclara en qué forma debe establecerse el pronóstico por la investigación de la alergia.

4º) Nos indica la conveniencia de combatir los estados alérgicos en los tuberculosos, pues son índice de intoxicación.

5º) Nos permite conocer la forma en que actúan las medicaciones antialérgicas y emplearlas en forma razonada de acuerdo con cada caso.

R E S U M E N

El autor expone un concepto personal sobre la etiopatogenia de la alergia tuberculosa, distinto a los ya existentes.

Considera que dicha manifestación es debida a la incapacidad por parte del organismo para desarrollar los mecanismos de defensa contra las toxinas tuberculosas las cuales pueden fijarse sobre el territorio mesenquimático; en especial sobre los endotelios vasculares, generando espasmos.

Separa a los procesos de alergia e inmunidad considerando al primero como incapacidad defensiva frente a la toxina y al segundo como la posibilidad de defenderse del germen (fagocitosis y anticorpo-genesis).

Destaca la importancia que en su concepto tienen las membranas celulares como último eslabón en la cadena de las defensas contra las toxinas, debido a su función de permeabilidad selectiva regida, además de la concentración de los solutos, por el equilibrio iónico y el equilibrio ácido-básico.

Considera también que el mantenimiento de una buena remineralización en los enfermos asegura un correcto equilibrio iónico factor importante para evitar la acción de las toxinas sobre las células.

Destaca además la importancia que tiene la aplicación de los nuevos conceptos para lograr el mayor éxito con los tratamientos biológicos específicos (tuberculinas, vacunas y otros antígenos).

Finalmente aconseja combatir toda manifestación alérgica en el tuberculoso por constituir un índice de intoxicación.

A B S T R A C T

The author points out a personal concept on ethiopathogenesis of tuberculous allergy, different from all the other.

He considers that this manifestation is due to the organism incapacity in developing the mechanisms of defense against tuberculous toxins which can be fixed on the mesenchyma, especially on vascular endothelium, generating spasm.

He sets apart allergic and immunity processes considering the first as defensive incapacity in front of the toxin and to the second as the possibility to defend itself from phagocytosis germ and antibodygenesis.

He remarks the importance of cellular membranes, considering them as the last link of a chain in the defense against toxins, on account of their function of selective ruled permeability, besides the concentration of solutes, by ionic and acid-basic equilibrium.

He also considers that the maintenance of a good remineralization in patients makes sure a correct ionic equilibrium, important factor to avoid toxins action upon the cells.

He also remarks, the importance that has the application of the new concepts to get the best results with biologic specific treatments (tuberculins, vaccines and other antigens).

Finally, he advises to attack any one allergic manifestation in tuberculous patients for considering it as an intoxication.

R E S U M E

L'auteur expose un concept personnel sur l'étiopathogénie de l'allergie tuberculeuse, différent à tous les autres,

Il considère que cette manifestation est due à l'incapacité de l'organisme pour développer les mécanismes de défense contre les toxines tuberculeuses lesquelles peuvent se fixer sur le mésenchyme, spécialement sur les endothéliums vasculaires, en générant des spasmes.

Il sépare les procès d'allergie et d'immunité en considérant le premier comme l'incapacité défensive en face à la toxine et au deuxième comme la possibilité de se défendre du germe phagocytose et de l'anticorpo-génèse.

Il remarque l'importance, que selon lui, ont les membranes cellulaires comme le dernier anneau de chaîne des défenses contre les toxines, dû à sa fonction de perméabilité sélective régie, en outre de la concentration des solutés, par l'équilibre ionique et acide-base.

Il considère aussi que la subsistance d'une bonne réminéralisation dans les malades assure un correct équilibre ionique, important facteur pour éviter l'action des toxines sur les cellules.

Il remarque, de plus, l'importance que l'application de nouveaux concepts a pour réussir avec les traitements biologiques spécifiques (des tuberculines, des vaccines et d'autres antigènes).

Il conseille, finalement, de combattre quelque manifestation allergique dans le malade tuberculeux pour être considérée comme une intoxication.

LA PRESION VENOSA. SU IMPORTANCIA EN LA PATOLOGIA MEDICA

POR EL DOCTOR DIEGO J. J. MARTINEZ

Profesor Titular de Patología Médica Cátedra 2ª

Diversos autores han señalado el grado de importancia que el estudio de la Presión Venosa representa en la Patología Médica y en la Clínica Médica, pero es necesario reconocer que dicha importancia es superior a lo que comúnmente se acepta. Con la P. V. ha ocurrido la singular situación, de abandonarse su estudio, desvalorizándose su investigación en los casos clínicos, al encontrarse otros medios de investigación, que permiten apreciar precozmente las manifestaciones de Claudicación cardíaca, olvidando el valor que significa un método más, para confirmar nuestras presunciones diagnósticas, si ese sólo fuera el valor de la P. V. situación que está lejos de ser la real, como tendremos oportunidad de señalar.

Es necesario pues, llevar a su justa posición a la P. V. sin exagerar la validez del estudio de la misma y sus variaciones, reconocer en ella un elemento auxiliar importante, que en algunas ocasiones adquiere singular valor. Con este objeto abordamos esta revisión de los conocimientos actuales sobre dicho tema, dedicándolo especialmente a nuestros alumnos de Patología Médica.

En los estudios clínicos sobre la presión sanguínea, la presión arterial ha ocupado y ocupa gran parte por no decir el total de un conjunto de presiones que se complementan con

el estudio de la presión venosa y la presión capilar. Sin duda alguna, la presión arterial es de todo este conjunto de presiones, la que más se destaca, por el enorme valor clínico, pronóstico, diagnóstico, etc. en muchos capítulos de la Patología y de la Clínica tanto médica como quirúrgica, pero el sentido de ese valor sin discusión merecido, ha hecho olvidar o por lo menor disminuir el valor de las otras presiones y en particular el de la P. V. a punto tal que ciertos autores se conforman en sus investigaciones clínicas, con el reconocimiento de la mayor o menor ingurgitación de las venas, sin otra medida para sus conclusiones semiológicas, así es dable señalar que White en su libro sobre “Enfermedades del Corazón” sostiene: “En general, puede decirse que la determinación de la presión venosa no es de gran valor en la Clínica, ya que la inspección de las venas tratando de ver su grado de ingurgitación es casi siempre suficiente, sin que se haya de recurrir a mediciones más precisas”. Otros autores van más allá, pues niegan todo valor al estudio de dicha presión, afirmando su negativa, el hecho de que existen asistolias que no modifican la presión venosa, que en muchos asistolicos no es un signo precoz o que la Hipertensión venosa no corre pareja al grado de intensidad de la asistolia.

Comparan a su vez el valor de la determinación entre el tiempo de circulación y la P. V. en los asistolicos incipientes o inaparentes, resultando de dicha comparación que, el tiempo de circulación es de mucho más valor, dado que se halla aumentado en el 85 % de los casos y la tensión venosa en el 25 % (Cossio y Berconsky) de donde resulta que el tiempo de circulación tiene mayor jerarquía como signo precoz.

Sin desconocer estas situaciones, debemos considerar a la P. V. y a sus variaciones como un signo importante digno de estudiarse y que el Patólogo y el Clínico deben investigar, ya que les permite recoger informaciones sobre la circulación de retorno y en algunas ocasiones, como tendremos oportunidad

de mencionar, es signo primero y a veces único, de alteración de dicha circulación.

En el momento actual, la reacción ante esta situación se está manifestando en el interés de los investigadores por el estudio de la circulación venosa, de la presión en ese territorio vascular, y de la medida de la tensión, asimismo como su relación con diversas enfermedades, revelando su real interés, su valor de índole clínico, y reparando el injusto olvido en que había caído.

Para comprender la importancia de la P. V. es necesario efectuar una breve recorrida, en su fisiología. La sangre llega a la aurícula derecha por diversos factores (Best y Taylor); a saber:

- 1) Contracción del Ventrículo ~~derecho~~ ^{izquierdo}
- 2) La cantidad de sangre que desde las arterias pasa a las arteriolas, en relación con la capacidad de los capilares y de las venas.
- 3) La acción intratorácica.
- 4) La acción del corazón derecho.
- 5) La acción de los músculos esqueléticos y pared abdominal.
- 6) El efecto de la gravedad.

De estos factores el 5 y 6 que ejercen una marcada acción en la P. V. se pueden eliminar haciendo acostar al sujeto y colocándolo en completa relajación.

La contracción del ventrículo izquierdo (factor 1) determina el impulso que lleva a la sangre a través de las arteriolas a progresar por las venas hasta la aurícula derecha. Este impulso de origen ventricular se pierde en vencer la resistencia que por fricción le ofrecen los vasos a la sangre.

El factor 2 está determinado por el juego armónico de contracción o de dilatación que sufren los capilares y las venas con respecto a la presión arterial. Se podría suponer que si aumenta la cantidad de sangre que pasa de las arterias a los

capilares y a las venas, determinaría un aumento de la presión capilar y de la presión venosa. Sin embargo no siempre es así, pues el sistema capilar y venoso está bajo control nervioso y puede regular su capacidad, dilatándose, para acomodarse a la mayor cantidad de sangre, no modificándose las presiones respectivas. Experiencias de Bayliss y Starling y Hooker citados por Best y Taylor. La inversa también es real, pues si la cantidad de sangre que ingresa en el sistema capilar y venoso es menor que lo normal, las presiones respectivas se mantienen, pues el mecanismo regulador hace contraer de manera activa, las paredes del capilar y de la vena.

El factor 3 a nuestra manera de ver se destaca del resto de los otros factores. La presión intratorácica, la llamada Presión Donders, es con respecto a la presión atmosférica, negativa, y esta presión intratorácica tiene marcada influencia en la circulación sanguínea que regresa por las venas para desembocar en la aurícula derecha. Los movimientos respiratorios (inspiración y espiración) modifican la negatividad siempre constante de la presión intratorácica con respecto a la presión atmosférica, señalándose que en inspiración la presión intratorácica es 81 mms de agua menor que la presión atmosférica y en espiración es 34 mms de agua menor que la atmosférica.

Esta presión negativa dentro del tórax facilita el arribo de la sangre venosa a la aurícula derecha, pues permite la expansión de las paredes de las venas intratorácicas y realiza un efecto de succión o aspiración. A su vez la sangre venosa llega hasta el tórax merced a la presión que las venas poseen (presión venosa) sumándose ambos componentes, presión intratorácica y presión venosa para constituir, la presión venosa efectiva.

En inspiración, por ser mayor la negatividad de la presión intratorácica, la presión venosa efectiva aumenta, y la aurícula derecha se plenifica mejor en esta fase de la respiración.

A su vez el diafragma descendiendo en la inspiración, comprime las vísceras abdominales en cierto grado, y aumenta la

presión abdominal sobre la vena Cava inferior (acción contrabalanceada por los músculos de la pared abdominal) determinando un impulso a la corriente sanguínea en dicha vena que la hace progresar hacia el tórax. Todos los factores que impidan el normal desenvolvimiento o que alteren este juego armónico repercuten sobre la tensión venosa, como tendremos oportunidad de comentar más adelante.

El factor 4 está directamente ligado con la capacidad contráctil del ventrículo derecho, pues las causas que determinen la disminución de la expulsión de sangre de esa cavidad, rápidamente actuarán sobre la presión venosa elevándola.

Debe señalarse como lo hacen Best y Taylor, que el corazón derecho no actúa como fuerza aspirante en la circulación venosa, pues significaría que la presión sanguínea en el interior de las venas y en el interior del corazón sería menor que la presión negativa intratorácica, lo que determinaría un aplastamiento de las delgadas paredes de las venas intratorácicas, y automáticamente la progresión de la sangre en el interior de las mismas quedaría detenida.

Con respecto a los factores 5 y 6 ya hemos indicado que la posición clinostática los elimina en gran parte. Los músculos actúan ayudando a la corriente venosa en su progresión hacia la aurícula derecha por el efecto de masaje que se produce con su contracción. Los músculos de la pared abdominal actúan cuando por su contracción se oponen a la distensión exagerada de las venas abdominales. En la posición erecta la Gravedad actúa según se le considere por encima de la posición que el corazón ocupa en el Tórax o por debajo. Por encima la gravedad favorece a la circulación venosa, por debajo se opone a la misma.

Es digna de ser tenida en cuenta la acción muscular y de la gravedad en la progresión de la circulación venosa, pues muchos autores han señalado la facilitación para la producción del síncope en sujetos que por permanecer un tiempo prolongado en la cama, han perdido el tono muscular, y al ser puestos

en posición erecta, la falta de dicho tono muscular, permite el acumulo o estancamiento de sangre venosa en las venas abdominales y en los capilares. Actúa asimismo la disminución en estos sujetos, del tono nervioso, relajado por las largas permanencias en la cama. La sangre no llega en estas condiciones en cantidad suficiente al corazón derecho, y éste a su vez no impulsa más cantidad, determinando en el Cerebro un estado de anoxia, que se exterioriza por la aparición del vértigo o por el síncope. (Necesidad de colocar a estos sujetos en posición horizontal o con la cabeza más baja que el cuerpo.)

El trabajo del corazón durante su contracción está directamente en relación con la cantidad de sangre que tienen los ventrículos; ésta a su vez está subordinada a la cantidad de sangre que le llega de las aurículas, la que tiene relación con la cantidad de sangre que aportan las venas, vale decir que la presión intraventricular se relaciona con la presión intraauricular, la que depende de la presión venosa de los gruesos troncos venosos.

En un corazón normal, las variaciones de la presión venosa, repercuten en su trabajo, así, cuando esta presión aumenta, el corazón responde contrayéndose vigorosamente y aumentando la cantidad de sangre en el árbol arterial.

Es necesario tener presente las relaciones que existen entre la P. V. y la Presión arterial, y las que existen entre la P. V. y la presión del Líquido Cefalo-Raquídeo señaladas por diversos autores.

Las relaciones entre la P. V. y la Presión Arterial deben ser contempladas en ausencia de Insuficiencia Cardíaca. Villaret opina que en muchos casos, la Hipertensión Arterial Esencial se acompaña de Hipertensión Venosa, por transmisión en la red capilar de la presión arterial exagerada, en ausencia de Insuficiencia Cardíaca. En los casos de Hipertensión Arterial con P. V. normal o Hipotensión Venosa, se los relaciona con procesos de esclerosis de la red capilar. Rotky y Klein citados por Stroud han encontrado en sesenta casos de Hiper-

tensión Arterial, la P. V. aumentada por encima de lo normal en el 10 % sin síntomas de Insuficiencia Cardíaca.

Stroud deduce que en aquellos sujetos que posean alteraciones patológicas de las arteriolas, que impiden las variaciones de contractibilidad de las mismas, haciéndolas menos lábiles, la Hipertensión Arterial que puedan soportar tiene una mayor fijeza y la tensión venosa en ellos es normal o incluso por debajo de lo normal, mientras que en aquellos hipertensos cuyas arteriolas no han sufrido alteraciones patológicas y cuya contractibilidad está conservada, pueden elevar su tensión venosa por encima de lo normal.

Algunos autores opinan que existe una relación constante entre la presión arterial y la P. V. en ausencia de Insuficiencia Cardíaca, relacionándola a la P. V. en centímetros de agua y a la Presión arterial en milímetros de mercurio, en la proporción de 1 a 13. Otros autores establecen que ambas presiones son independientes entre sí y que el aumento sobre lo normal de la P. V. significa Insuficiencia Cardíaca.

Villaret realiza estudios entre P. V. y Presión Arterial Máxima y Mínima. Podemos resumirlos de la siguiente manera:

a) *Presión Venosa y Tensión Arterial Máxima.*

- 1º El corazón izquierdo y el corazón derecho se hallan en equilibrio funcional. En este caso si se aumenta la presión arterial, se observa un aumento de la presión venosa. (Inyecciones salinas que aumentan la masa sanguínea.)
- 2º El corazón izquierdo está debilitado pero conserva todavía buena potencia. En este caso la presión arterial descende y la presión venosa permanece normal.
- 3º El corazón se detiene momentáneamente. En este caso la presión arterial cae y la presión venosa se eleva.

b) *Presión Venosa y Tensión Arterial Mínima.*

- 1º La tensión arterial mínima es baja, por disminución de la masa sanguínea. En este caso la presión venosa es baja. (Sangría.)
- 2º La tensión arterial mínima es baja, sin intervención de un factor cardíaco. En este caso la presión venosa al principio es baja también, pero si la presión arterial desciende mucho, la presión venosa finalmente aumenta. (Depresión del centro vasomotor.)
- 3º La tensión mínima es elevada, por intervención de un factor cardíaco. En este caso hay un descenso de la presión venosa. (Taquicardia.)
- 4º La tensión arterial mínima es elevada sin intervención del factor cardíaco. En este caso la presión venosa no se modifica.

Con respecto a las relaciones entre la presión del líquido cefalo-raquídeo y la P. V. se sostiene que las variaciones son mínimas. El aumento de la presión venosa determina el aumento de la presión del líquido cefalo-raquídeo. (Inextensibilidad del canal cráneo-espinal.) En los casos de Insuficiencia cardíaca total acompañada de coma y respiración de Cheyne-Stokes, la punción lumbar produce una inmediata mejoría de los síndromes cerebrales, superior a la de flebotomía o como preliminar a la misma. (Stroud.)

La P. V. puede ser modificada o regulada por factores que se manifiesten en el recorrido de las venas, desde su nacimiento hasta la llegada al corazón derecho, es decir en las venas, en los tejidos perivenosos y en los gruesos troncos venosos tóraco-abdominales. En las venas superficiales sobre todo del miembro inferior, el desarrollo de la túnica muscular hace resaltar el poder de contractibilidad que las mismas poseen (venas propulsivas de Renaut) favoreciendo los fenómenos de contracción y dilatación, gobernados éstos por los filetes

nerviosos, motivando este hecho, que algunos autores señalen que la P. V. está controlada por el sistema nervioso. (Experiencias de Delezenne que demuestran que en los vasos existen nervios reguladores de la presión sanguínea). Teniendo en cuenta estas investigaciones se dividen a las venas en términos generales, en dos grupos: gobernadas por el sistema simpático y gobernadas por el sistema parasimpático; en el primer grupo se señalan a las venas del miembro superior e inferior y a las venas mesentéricas y en el segundo grupo, probablemente a la vena cava superior.

Al mismo tiempo es necesario señalar de manera marcada, la diferencia que existe en la circulación venosa visceral y la circulación venosa de los miembros, puesta de manifiesto por Delezenné. Así este autor demuestra que la presión de una vena periférica, tal como la safena del perro, varía por diversas influencias, en sentido inverso a la de la vena renal. Por otra parte, los estudios de Bailliart sobre la circulación retiniana, confirmados por Claude-Lamache y Dubar, ponen de relieve que la presión venosa retiniana del hombre es sensiblemente el doble de la presión venosa tomada en el pliegue del codo y en posición acostada. (Villaret). Por lo tanto, el estudio de la presión venosa se refiere a las venas superficiales, señalando que existen diferencias entre los regímenes circulatorios venosos superficiales y profundos. (Villaret).

LA PRESION VENOSA EN ESTADO FISIOLOGICO

Puede sufrir variaciones la presión venosa en estado normal o, mejor dicho, por influencias que no sean situaciones patológicas del aparato cardio-circulatorio. Así sufre alteraciones por influencias psicológicas señaladas por Jacquemin-Guillume; la emoción, el esfuerzo, etc., pueden elevar la P. V. como lo demuestran los trabajos de Plá, al mismo tiempo que señala la fugacidad de esas variaciones.

En decúbito dorsal la P. V. normal puede sufrir ligeras

variaciones no mayores de 1 cm de agua. Considerándose como valores normales, las presiones que oscilan entre 7 a 13 cm de agua, según los distintos autores y de acuerdo a los métodos utilizados para determinar la tensión venosa.

Sufre variaciones la P. V. en estado fisiológico en diversas circunstancias, siendo las más importantes (Villaret):

- 1º En el sujeto colocado en decúbito dorsal; la elevación del brazo disminuye la tensión venosa. El descenso del brazo eleva la tensión venosa.
- 2º El esfuerzo muscular eleva la tensión venosa.
- 3º La sangría disminuye la tensión venosa en forma pasajera.
- 4º La inyección rápida de grandes cantidades de suero eleva la tensión venosa. Asimismo la reabsorción de los edemas.
- 5º En el sueño desciende la tensión venosa.
- 6º La digestión aumenta la tensión venosa.
- 7º La temperatura fría (baño o ducha), elevan la tensión venosa.
La temperatura cálida (baño o ducha), parecen descender dicha tensión.
- 8º En la taquicardia disminuye y en la bradicardia aumenta la P. V.
- 9º En inspiración disminuye y aumenta en espiración.

MEDICION DE LA PRESION VENOSA

De acuerdo a las citas de diversos autores, fué en el año 1733 que se midió la P. V. directamente en el animal, operación realizada por Stephen Hales al conectar un tubo de cristal en el cabo distal de la yugular de una yegua. Las experiencias de Hales fueron repetidas en el año 1825 por David Barry y en el año 1867 por H. Jacobson. Más tarde en diversos animales se mide la P. V., destacándose los trabajos sobre el conejo y el perro efectuados por Bergolomez y Burton Opitz. Se suman

a estos trabajos muchos otros, asociándose al estudio de la presión venosa los nombres de Bayliss y Starling, Frank, Mac Dowal, K. Gollwitzer-Meier, Delezenne-Moritz y Tabora, etc., etc.

Los métodos empleados actualmente para realizar dicha medición se concretan en: métodos directos y métodos indirectos.

Para evitar las posibles causas de error y la acción de diversos factores señalados en párrafos anteriores, la medición de la P. V. se realiza con el paciente en decúbito dorsal y en reposo absoluto, con relajación muscular total. La altura de la cabeza en un mismo plano que el cuerpo si es posible. En estas condiciones se puede realizar:

- a) La investigación en las venas de la mano, del grado de repleción de las mismas y medir la distancia que se necesita elevando el brazo, para que dichas venas se colapsen. Para lograr esta medición, se coloca al paciente en la posición arriba indicada y el brazo separado del cuerpo en un ángulo de 45° . Al iniciar la medida se colocará el brazo correspondiendo a la altura de la aurícula derecha y luego se elevará el brazo lentamente, hasta que las venas del dorso de la mano se vacíen. Se mide la distancia tomando como punto de partida el esternón a la altura del quinto cartílago costal.
- b) Método indirecto: por medio del aparato de Hooker y Eyster.
- c) Método directo: por el método de Moritz y Von Tabora o por el manómetro de cristal calibrado o por el método de Burch y Winsor, etc.

LA PRESION VENOSA EN ESTADO PATOLOGICO

Siendo el valor normal de la presión venosa periférica no bien precisado, pues para algunos autores sería normal la pre-

sión de 7 a 8 cm de agua y para otros de 12 a 13 cm de agua, consideraremos una cifra media como valor normal con fluctuaciones que no pasen de las medidas señaladas.

Es necesario, antes de entrar en el estudio de la P. V. en estado patológico, señalar las opiniones adversas que sobre el valor de la misma manifiestan algunos autores. Así al principio de este trabajo ya mencionamos a White en el sentido del poco valor que para él importa la determinación de la P. V. en la Clínica. Otros autores (Lauter y Baumann citados por Levin) opinan que la tensión venosa no tiene ningún valor en el estudio del éstasis del corazón derecho, y otros ponen de manifiesto que el aumento de dicha presión no es un signo precoz en el establecimiento de la insuficiencia cardíaca. Sin embargo, Levin realiza una serie de determinaciones de la presión venosa combinada con la posición de Azoulay (elevación pasiva de las extremidades inferiores, colocado el paciente en posición horizontal) y constata que en los sujetos con asistolia o hiposistolia, la hipertensión venosa se eleva a 3 cm como mínimo por encima de su valor normal, y sólo se observa esa diferencia en los sujetos con insuficiencia cardíaca, mientras que en el sujeto normal, la hipertensión venosa provocada con la posición de Azoulay no alcanza a elevarse a 2 cm por su valor, pudiéndose utilizar esta prueba en la Clínica como signo precoz, como signo diagnóstico diferencial y como signo pronóstico.

Pende señala el cuadro de hipertensión venosa esencial o solitaria, de índole constitucional, con relajamiento del círculo venoso, derivado de la constitución orgánica, con anomalías del aparato circulatorio, caracterizada por una preponderancia cardíaca derecha relativa, con corazón en gota o con corazón con configuración mitral. Se acompaña de acrocianosis y éstasis venoso en las partes distales del cuerpo. La constitución de los sujetos estudiados por Pende era la del hábito linfático tipo longilíneo con trastornos en la constelación de las glándulas de secreción interna.

Pende señala la llamada crisis espasmódica del corazón, que se encuentra en sujetos neuróticos y espasmofílicos, denominándola neurastenia cordis o histeria del corazón y en la que el paciente acusa ansiedad respiratoria, cianosis, sensación de espasmo precordial simulando la crisis de Angina de Pecho **AUMENTO DE LA PRESION VENOSA,**³ configurando este cuadro, su síndrome de Seudo Estenosis Mitral.

Vale decir, Pende describe un cuadro de Hipertensión Venosa Esencial Habitual y un cuadro de Hipertensión Venosa Paroxística.

La P. V. se encuentra elevada en los casos de Insuficiencia Cardíaca derecha y Levine señala que en los casos de Estenosis Tricuspídea la presión venosa no sólo es elevada, sino que, con la mejoría, no vuelve tan cerca de lo normal como en otras afecciones cardíacas, salvo la pericarditis constrictiva, siendo éste un signo importante de presunción, digno de ser tenido en cuenta, dado que el diagnóstico de las valvulopatías derechas, la mayoría de los autores lo consideran en extremo difícil.

Al mismo tiempo Levine señala que, entre los síntomas que se destacan como primeros en la Insuficiencia Cardíaca Derecha, figura la P. V. aumentada, acompañando al edema en los puntos declives y a la distensión de las yugulares, etc.

En los fenómenos de compensación cardíaca, cuando por lesión Mitral hay rémora sanguínea en la pequeña circulación que repercute en el ventrículo derecho, si éste se ha hipertrofiado suficientemente y no se ha dilatado demasiado, siendo la obstrucción Mitral considerable, resulta una disnea creciente por mayor congestión en el circuito pulmonar, dado que el ventrículo derecho puede impulsar más sangre que el izquierdo, situación que se compensará cuando el ventrículo derecho se ajusta, disminuyendo su aporte; pero si el ventrículo derecho llega en su dilatación más allá del punto útil, se produce un aumento de presión en la aurícula derecha y en las venas Cava y sistema venoso, cuyo primer signo será el aumento de la

presión venosa, como exponente de la Insuficiencia Cardíaca Derecha (Levine).

Es, pues, digno de ser tenido en cuenta este aumento de la P. V., pues en algunos sujetos en que la disnea no les impide caminar, la aparición del edema maleolar es muy posterior al establecimiento del aumento de la presión venosa. Resulta, pues, que debemos considerar al examen de la P. V. y el hallazgo del aumento de la misma como signo precoz en la Insuficiencia Cardíaca Derecha, a pesar de la opinión de algunos investigadores, pudiéndose estimar en un primer momento, por la repleción o distensión de las venas Cervicales, que en estado normal están colapsadas, estado el sujeto semi-acostado o en posición erecta.

En la Pericarditis Constrictiva, la dificultad de progresar la sangre, determina el aumento de P. V., siendo frecuente que el examen físico del Corazón no revele anormalidad y los datos pulmonares (Disnea, etc.) sean poco notables o aparezcan tardíamente, siendo, pues, el único elemento positivo, pues se ha señalado que en esta enfermedad, los demás signos de Insuficiencia Cardíaca al principio son muy importantes, siendo, por otra parte, el aumento de la P. V. irreductible al tratamiento generalmente eficaz en otras cardiopatías.

Algunos autores sólo consideran Hipertensión Venosa, a aquélla que es determinada por un aumento considerable sobre los valores normales y, al mismo tiempo, tiene tendencia a la estabilización de ese aumento.

Por otra parte, interpretan como signo precoz la Insuficiencia Cardíaca, la Hipertensión Venosa que es provocada en un esfuerzo moderado, y cuando esta Hipertensión es exagerada al esfuerzo realizado, aun cuando la P. V., vuelva a sus valores normales, luego de realizado dicho esfuerzo, considerando a esta Hipertensión, como Hipertensión Latente. (Plá).

Merced a los estudios invocados, debemos clasificar a la Hipertensión Venosa en: Hipertensión Venosa Latente (Plá),

Hipertensión Venosa Paroxística e Hipertensión Venosa Permanente.

A su vez, la Hipertensión Venosa se puede dividir en Hipertensión Venosa Localizada, e Hipertensión Venosa Generalizada.

La Hipertensión Venosa Localizada refleja los trastornos circulatorios en gruesos troncos venosos. Así en las Compresiones Mediastinales se observará la hipertensión venosa acompañada de otros síntomas. Hay cuadros donde la riqueza de síntomas es pequeña y sólo se destaca la Hipertensión Venosa, adquiriendo entonces un valor clínico innegable, tal es el señalado por Plá en las malformaciones óseas conocidas por Costillas Cervicales, donde la Hipertensión Venosa del Miembro Superior es el síntoma destacable. Lo mismo diríamos de los tumores infraclaviculares. Los tumores pelvianos que determinan la Hipertensión Venosa localizada en los Miembros Inferiores (Territorio de la Femoral) con Varices resultantes.

Es interesante recordar la Hipertensión Venosa que en algunos Tuberculosos se hace manifiesta, como signo premonitor de accidentes hemoptoicos, clasificándose a esta Hipertensión Venosa como forma Paroxística. (Villaret-Martigny-Plá).

De la misma manera debemos señalar a la Hipertensión venosa como signo diferencial entre el Enfisema Pulmonar Broncígeno y el Enfisema Pulmonar Toracógeno no complicado, siendo un signo positivo en el primer caso (Jiménez Díaz).

Entre las Hipertensiones Venosas localizadas se estudian:

- 1º Síndrome de Hipertensión de la Vena Cava Superior.
- 2º Síndrome de Hipertensión de la Vena Cava Inferior.
- 3º Síndrome de Hipertensión de la Vena Porta.
- 4º Síndrome de Hipertensión Pulmonar.

Es importate señalar que las Várices de los miembros inferiores que resultan por compresiones de los gruesos troncos venosos se acompañan de Hipertensión venosa. En las várices

llamadas esenciales hay Hipotensión venosa. (Tomar la tensión en decúbito dorsal).

En otro orden de ideas, la P. V. se estudia en las enfermedades del Sistema Nervioso, con distintos síndromes orgánicos y funcionales, remitiendo al lector a los trabajos realmente exhaustivos efectuados por Villaret y sus colaboradores, así como su relación con los diversos aparatos, pues escapan al objeto y finalidad de esta revisión.

Por último, señalaremos como importante, desde el punto de vista práctico, el examen de la P. V. durante la aplicación del Neumotórax Terapéutico. El aumento de la presión venosa, señala la necesidad de interrumpir la aplicación en forma temporaria a fin de evitar los fenómenos de intolerancia.

Podemos resumir en grandes rasgos la importancia de la P. V. y sus variaciones, anotando:

En las cardiopatías compensadas la P. V. es normal.

En la Insuficiencia del Ventrículo Izquierdo la P. V. es normal.

En la Insuficiencia del Ventrículo Derecho y en la Asistolia hay Hipertensión Venosa.

Las variaciones de la presión venosa se valoran de la siguiente manera, desde el punto de vista pronóstico y terapéutico:

Si se mantiene la hipertensión venosa, el pronóstico es malo.

Si desciende, el pronóstico será favorable.

Consideraciones finales:

- 1º La medida de P. V. es un procedimiento semiológico digno de consideración.
- 2º El aumento de la P. V. es, en algunos casos, signo precoz.
- 3º Las variaciones tensionales venosas pueden servir como índice pronóstico y guía terapéutica.

4º La P. V. puede sufrir variaciones que condicionen la Hipertensión Venosa y la Hipotensión Venosa.

5º La Hipertensión Venosa se puede dividir en:

HIPERTENSION VENOSA	}	Latente (Plá)
		Paroxística (Pende - Villaret - Martigny)
	}	Permanente
Localizada (Villaret)		

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

- H. Best y B. Taylor.* — Las bases fisiológicas en la práctica médica, 1943.
- J. C. Plá.* — L'hypertension Veineuse. Reveu Sud Americaine de Medecine et de Chirurgie, tomo 1, marzo 1930.
- W. D. Stroud.* — Diagnóstico y Tratamiento de las Enfermedades Cardiovasculares, 1943.
- P. D. White.* — Enfermedades del Corazón, 1946.
- C. A. Levine.* — Cardiopatología Clínica, 1946.
- C. Jiménez Díaz.* — Patología Médica, 1940.
- M. Villaret.* — La pression Veineuse peripherique, 1930.
- N. Pende.* — L'ipertensione venosa costituzionale e L'ipertonía venosa parossistica. Congreso Médico del Centenario, 1930.
- E. Levin.* — La hipertensión venosa provocada como signo de Insuficiencia Cardíaca. Revista Médica de Rosario, Nº 3, 1934.
- J. R. Cecil.* — Tratado de Medicina Interna, 1947.
- C. Cardini y J. J. Beretervide.* — Terapéutica Clínica, 1943.

A B S T R A C T

1st) Venous Pression taking is a semiologic proceeding worthiness of regard.

2nd) V. P. increase, in some cases, is a precocious sign.

3rd) Tensional venous variations may be useful as pronostic index and therapeutic guide.

4th) V. P. may endure variations that get into condition Venous Hypertension and Hypotension.

5th) V. Hypertension may be divided in;

VENOUS HYPERTENSION

Latent (Plá)
Paroxysmal (Pende-Villaret-Martigny)
Permanent
Generalized (Villaret-Plá)
Localized (Villaret)

R E S U M E

1re) La prise de la pression veineuse est un procédé sémeiologique digne de mention.

2ème) L'argumentation de la P. V. est, dans quelques cas, un signe precoce.

3ème) Les variations tensionnelles veineuses peuvent être un index pronostique et une guide thérapeutique.

4ème) La P. V. peut souffrir des variations que conditionnent l'Hypertension et l'Hypotension Veineuse.

5ème) L'Hypertension Veineuse peut être divisée en:

HYPERTENSION VEINEUSE

Latente (Plá)
Paroxysmale (Pende-Villaret-Martigny)
Permanente
Généralisée (Villaret-Plá)
Localisée (Villaret)

MIELOPLAXOMA POLIQUISTICO DEL PERONE

CONSIDERACIONES ANATOMO-PATOLOGICAS

POR EL DOCTOR ENRIQUE A. VOTTA

Profesor Adjunto de Patología Quirúrgica

Consideramos de interés la presentación de esta observación por tratarse de una lesión pocas veces observada, no tanto por su localización, sino por su variedad anátomo-patológica.

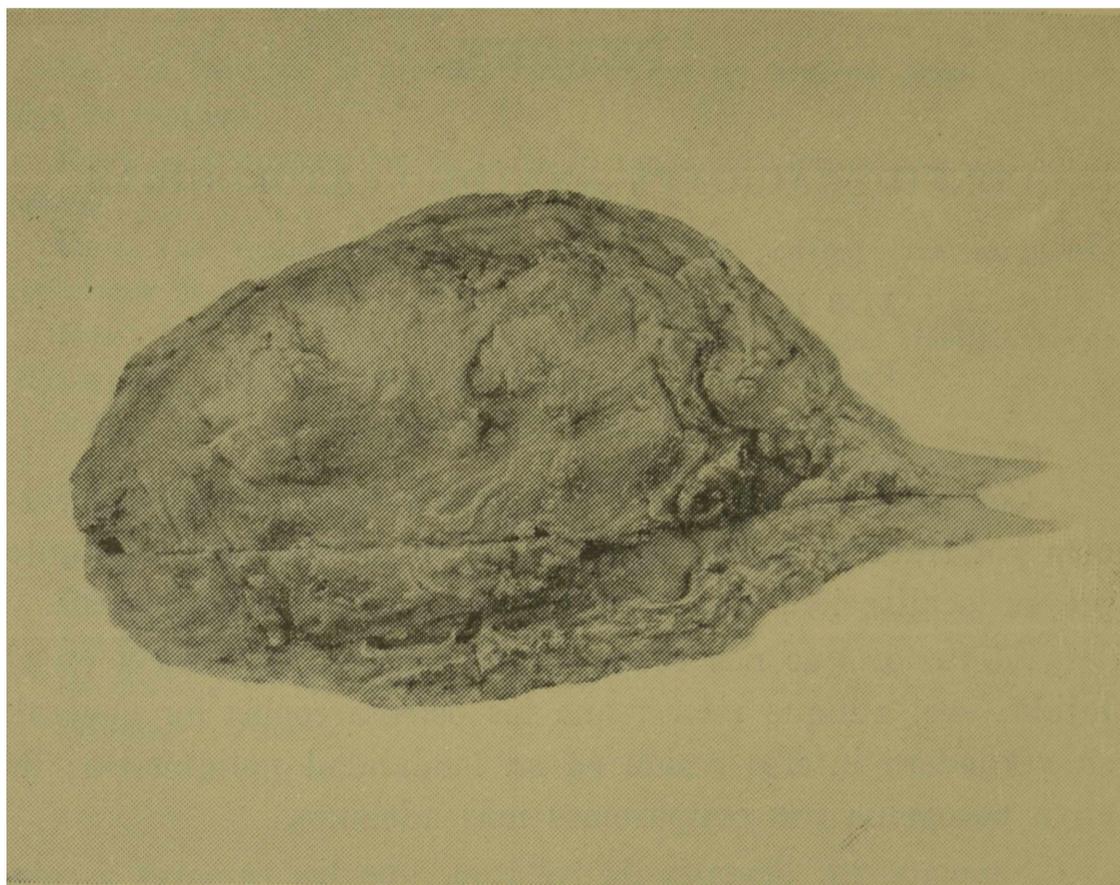
El tumor que nos ocupa es de relativa frecuencia en el tejido óseo, aunque menos que los osteosarcomas en general, su verdadero interés reside en su modalidad poliquística; de cuya patogenia nos ocuparemos más adelante.

Sabemos ya, después de Nélaton, que los tumores a mieloplaxa, no se distingue desde el punto de vista clínico de los sarcomas, sino por su evolución lenta y por su falta de malignidad; es decir que estos tumores no dan metástasis y tampoco recidiva; salvo el caso de resección incompleta. Nuestro caso fué pasible de una extirpación total, dada la localización sobre la diáfisis de un hueso largo, cuya reparación operatoria fué practicada casi en forma anatómica.

Estos tumores, sobre todo cuando se localizan en la diáfisis, son generalmente insidiosos, con o sin traumatismo en sus antecedentes, sólo en general se descubren por la aparición del síntoma "tumor", no obstante, el dolor si bien es

cierto que falta frecuentemente, puede desde los comienzos existir, sobre todo cuando interesa filetes nerviosos o infiltra precozmente el periostio.

Gross, en su estadística, cita al dolor como síntoma, en el 40 % de sus observaciones.



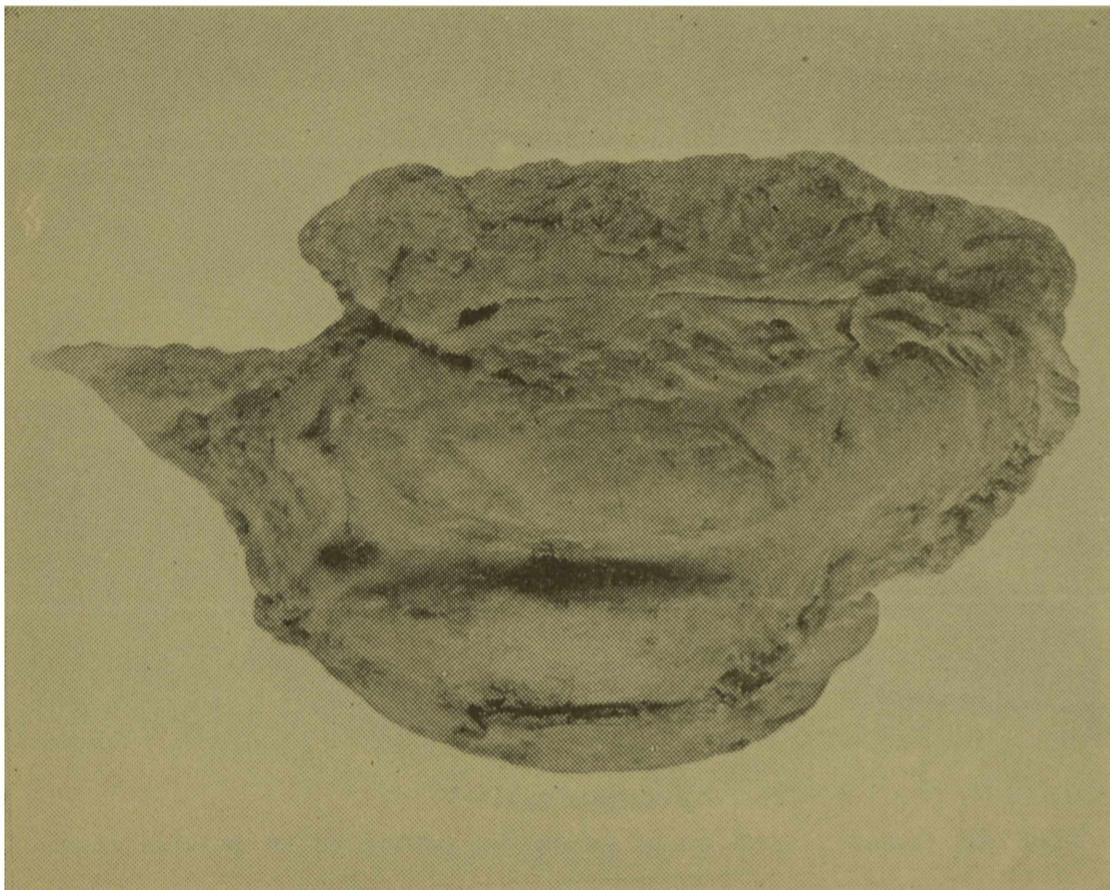
Fotografía N° 1

Vista exterior del tumor resecado donde en el extremo derecho se aprecia el peroné sano que corresponde al lugar de la sección.

Este signo, dolor, puede ser intenso, tenaz, persistente, pero dependen en gran parte de la localización inicial del tumor.

En nuestra observación, este síntoma apareció tardíamente y es lógico pensar que fué debido a las compresiones nerviosas de los grandes troncos. Durante el acto operatorio se reconocen varios troncos nerviosos (peróneos, ciático poplíteo externo)

que con todo cuidado se desplazaron y liberaron de la enorme masa tumoral que había adquirido ya el tamaño aproximado de un huevo de avestruz o toronja. Repetimos entonces, que el síntoma dolor se debió a enormes desplazamientos y compresiones de los troncos nerviosos principales, debiéndose agregar que la masa tumoral contactaba con la tibia, habiendo producido una *atrofia local* del hueso por compresión, complicación ésta, que también nos explicaría el *síntoma dolor*.



Fotografía N° 2

Otra vista exterior donde se aprecia el aspecto gruesamente abollonado.

En nuestra enferma no podemos abrir juicio con respecto al comportamiento inicial del tumor en relación con el canal medular y el periostio, por cuanto fué observado en su faz ya final de evolución, donde toda referencia habíase ya perdido. El tumor había adquirido el tamaño de un huevo de

avestruz, de forma oblonga, a mayor eje vertical, de superficie gruesamente abollonada, de consistencia dura, fibrosa u ósea. Se observaba también circulación colateral abundante y con evidente calor local, discreta cianosis, pero sin edema de la piel, ulceración de la misma como puede observarse en la historia clínica.



Fotografía N° 3

Vista del tumor a nivel de la sección del peroné en su porción sana.

No obstante deseamos referirnos a otra causa que en nuestra enferma pudo haber motivado el síntoma dolor.

Al referirnos al estudio radiológico y sobre todo a la anátomo-patológico haremos referencia a una serie de cavidades, llenas unas de un líquido sanguinolento y otras de sustancias de distinto color y consistencia, predominante en esta policromía el color herrumbroso. Estas sustancias corresponden a derrames sanguinolento, verdaderos acúmulos o focos de san-

grè extravasada que ha quedado enquistada en la masa tumoral y ha sufrido la transformación hasta convertirse en una masa amorfa, flúida, herrumbrosa y hasta en ciertas partes desaparecer.

Es lógico suponer que estas extravasaciones en grandes focos en plena masa tumoral, tal vez de comienzo brusco, haya



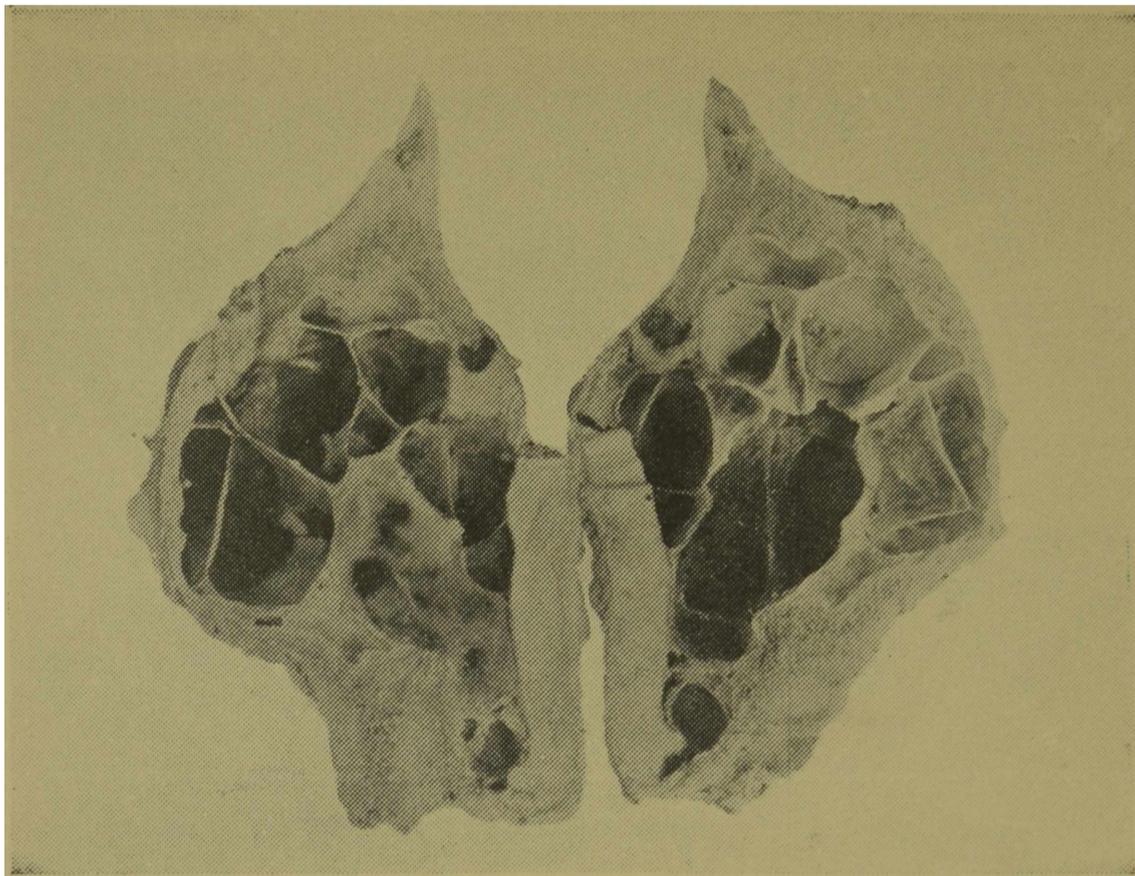
Fotografía N° 4

Vista también exterior donde se puede apreciar el tamaño en centímetros en su mayor eje.

provocado también dolor por “distención” de la misma masa tumoral. Como explicaremos al referirnos a la anatomía patológica, estos focos de extravasación han motivado la atrofia primero y la mortificación después de grandes zonas del tumor.

Además debemos agregar que la misma masa tumoral por procesos de isquemia focal, provocado por trombosis de los

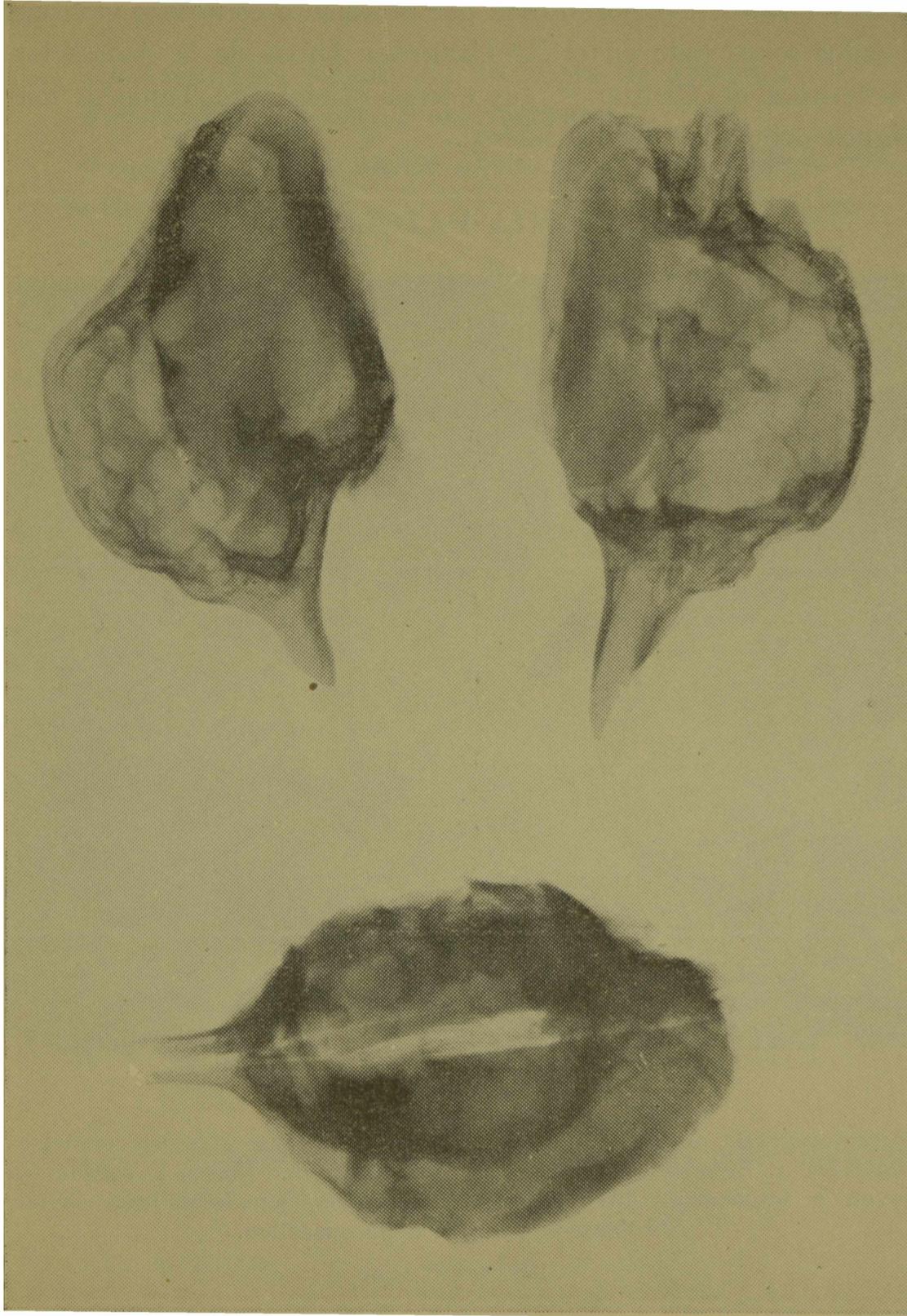
vasos propios o por compresión extrínseca han determinado la aparición de zonas de *necrobiosis*; éstas también, por las toxinas propias y por las albúminas alteradas de ese mismo foco pueden a su vez ser causante del síntoma dolor por irritaciones de los filetes nerviosos intratumorales.



Fotografía N° 5

Sección de la masa tumoral siguiendo su mayor eje. Se observa la existencia de múltiples cavidades de tamaño variable y separadas por tabiques unos óseos, otros membraniformes y otros fibrosos. Las cavidades están vacías en su mayoría a excepción de algunas que presentan un contenido gelatiniforme de color amarillo ocre.

No nos referiremos a los tumores amieloplaxas y menos aún a los osteoblastomas malignos con mieloplaxas, pues sería salirnos del propósito que nos hemos planteado al iniciar este trabajo; sólo deseamos referirnos a nuestra observación, desde un punto de vista puramente anátomo-patológico dejando las consideraciones de etiopatogénico, clínico, evolutivo, clasifica-



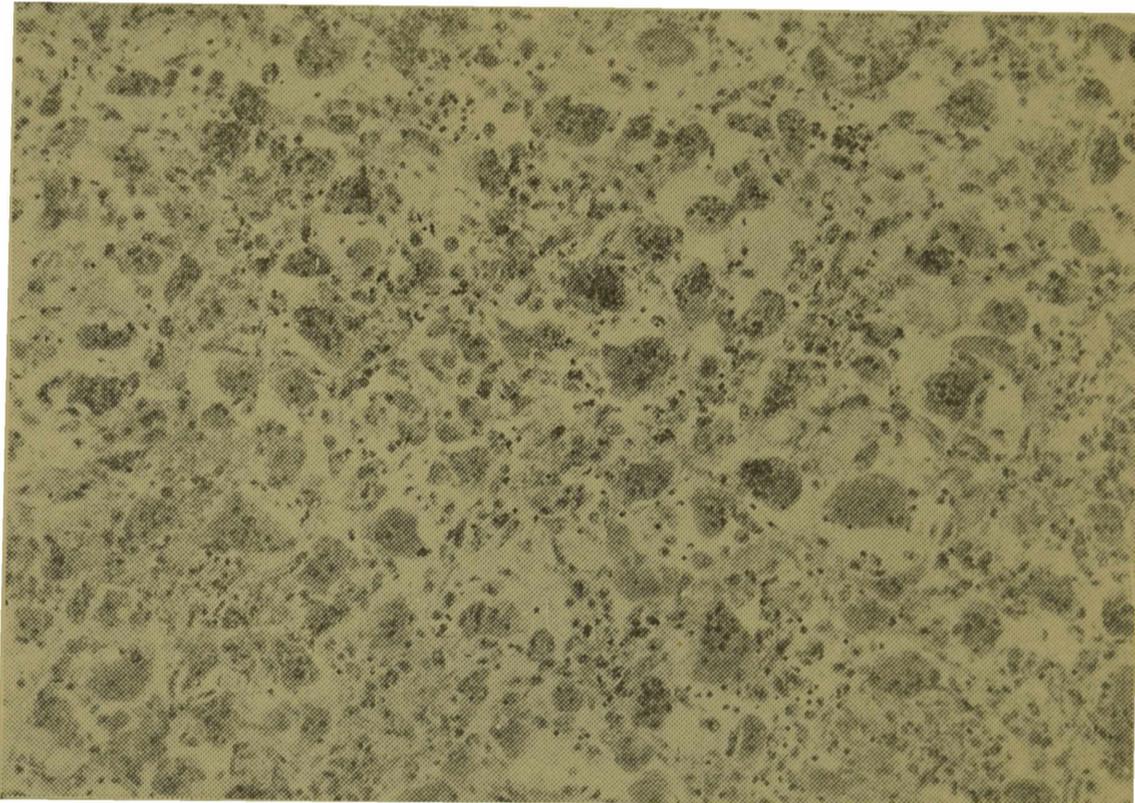
Fotografía N° 6

Radiografía en distinta incidencia de la pieza después de su extirpación y una vez resecadas las partes blandas músculo tendinosas que lo envolvían.

ción y terapéutico, porque son perfectamente conocidos y actualizados sobre todo en el Xº Congreso Anual de la Asociación Argentina de Cirujanos, cuyo tema oficial fué Tumores malignos primitivos de los huesos.

ANATOMIA PATOLOGICA

Nuestra pieza anatómica tenía los siguientes caracteres macroscópicos y microscópicos.



Microfotografía N° 1

Microfotografía de un nódulo, constituido por células gigantes a núcleos centrales y diversos momentos de su evolución. Estroma conjuntivo joven e intensamen infiltrado por linfocitos, leucocitos neutrófilos, fibroblastos y algunos plasmazellen.

ESTUDIO MACROSCÓPICO:

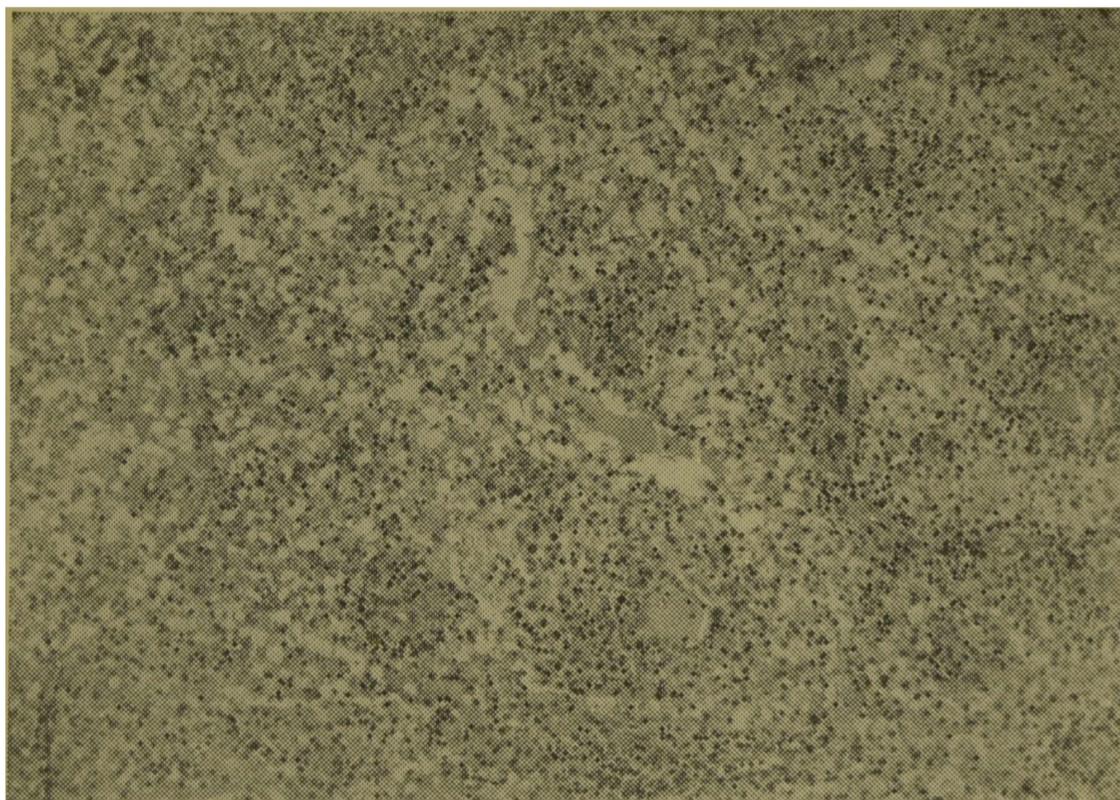
Extirpada ésta según la técnica descripta en la parte pertinente de la historia clínica, ofrecía los siguientes caracteres:

AL EXAMEN VISUAL:

Tamaño: Algo menor que un huevo de avestruz.

Forma: Ovoide, mayor eje vertical.

Superficie: Gruesamente abollonada y con gruesos vasos en la superficie.



Microfotografía N° 2

Zonas en plena desintegración o catabiosis. La estructura histológica del tumor se ha perdido y sólo se encuentran las paredes vasculares, núcleos en picnosis, restos nucleares y protoplasma vacuolares.

Color: Policromía, existen abolladuras de color blanquecino, nacaradas, azuladas y otras oscuras.

EXAMEN MANUAL:

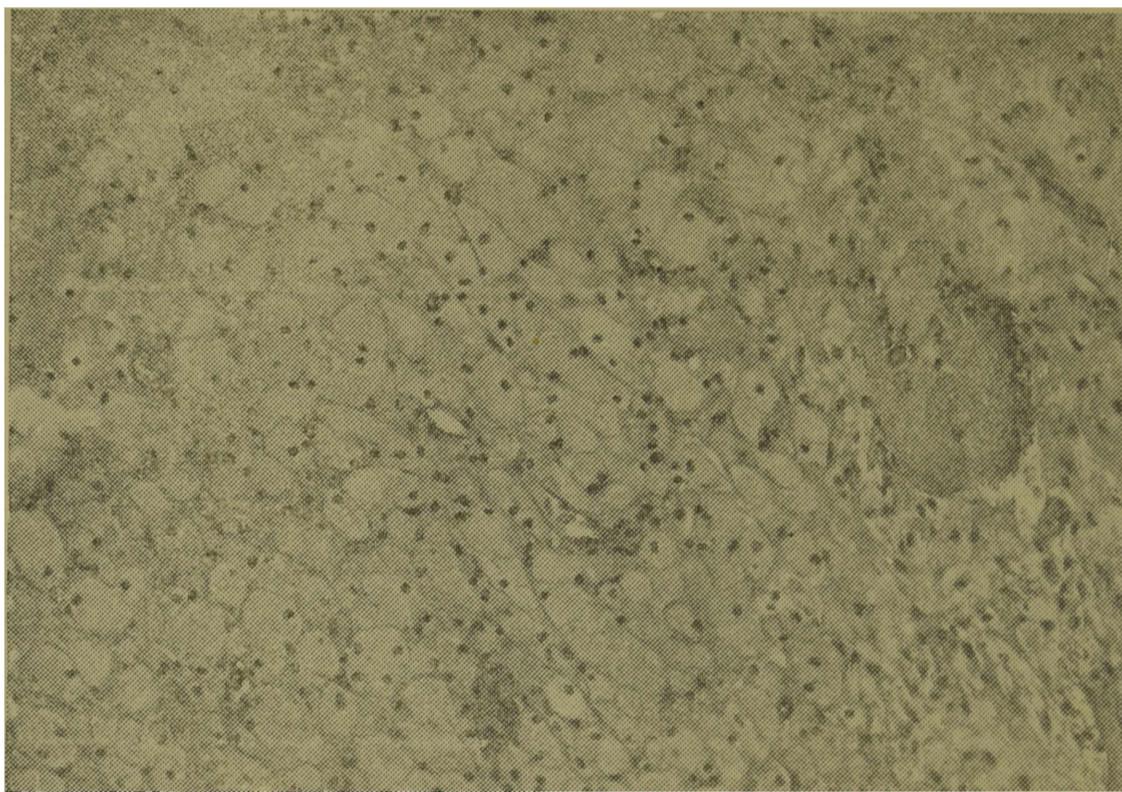
Consistencia: En general dura, fibrosa u ósea. No se palpan zonas de crepitación ni de fluctuación.

Algunas de las abollonaduras presentan el tamaño de un huevo de paloma, otras más pequeñas son de superficie lisa.

AL EXAMEN INSTRUMENTAL:

Seccionada la pieza en el sentido de su mayor eje, es decir vertical, siguiendo la dirección del hueso donde se implantaba se observa:

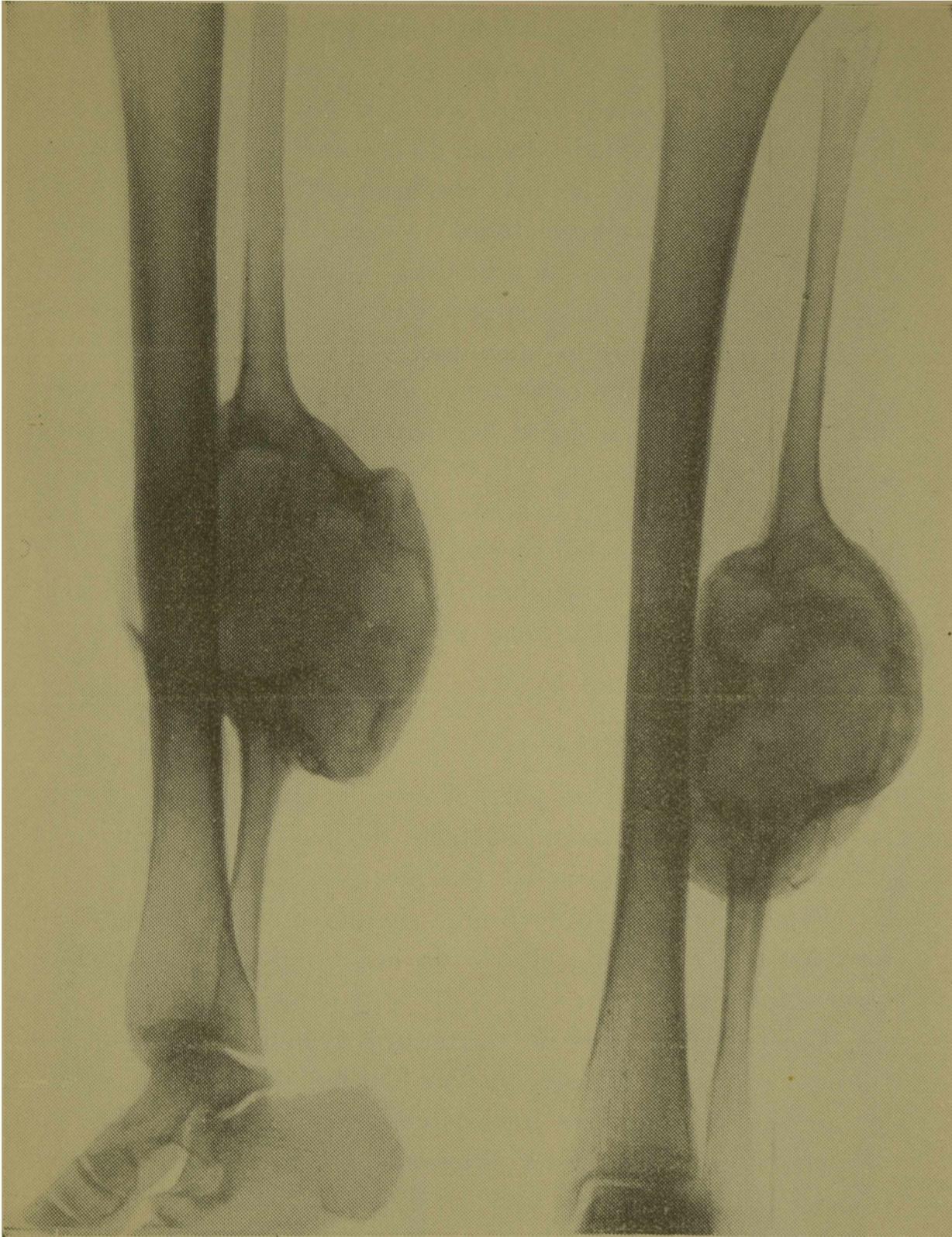
Gran dureza en la sección; pues se practicó con sierra eléctrica.



Microfotografía N° 3

Cúmulo de células histiocíticas. Aspecto vacuolar con núcleos chicos y oscuros. Semejantes estas células a las adiposas o mejor a las que presentan inclusiones lipoidicas.

Como podrá observarse en la fotografía, la masa tumoral presenta el aspecto poliquístico; cavidades de distinto tamaño separadas por tabiques, algunos de consistencia dura, ósea y otros membraniformes blanquecinos. Estas cavidades como puede observarse en las fotos que acompañan al trabajo, se hallaban en su mayoría vacías; algunas de ellas, las más pe-



Fotografía N° 7

Imagen radiográfica de la lesión donde puede apreciarse su localización medio diafisiaria. Su tamaño de un huevo de avestruz. Su límite neto de delimitación con el resto del peroné sano. Su aspecto cavitario, multi-locular y los tabiques o septas constituido por hueso bien condensado.

queñas, llenas de masa sólida blanco grisácea, que hemos utilizado para tomar y efectuar su estudio histopatológico.

En distintos cortes hechos con la sierra, pudimos observar la existencia de cavidades llenas de sustancia de distinto color y consistencia. Estas, las más oscuras de color violáceo o herrumboso (quistes achocolatados) corresponden a focos hemorrágicos; otros blanco amarillentos, blanduzcos, a zonas de necrobiosis tumoral con aspecto de papilla o puré; además existen otras de aspecto mucinoso.

Es indudable que estas zonas de distinto color corresponden en su mayoría a focos hemorrágicos en distinta fase de evolución catabiótica.

Resumiendo, la pieza anatómica ofrece el aspecto de una masa tumoral en "panal semivacío", de gruesas celdillas, con tabiques óseos unos, membraniformes otros, que justificaría la denominación de *blastoma poliquístico* que hemos dado a nuestra observación.

ESTUDIO MICROSCÓPICO:

Efectuamos la toma para el estudio histológico en distintas zonas, pero procurándose trate de masas sólidas, además hemos estudiado también los tabiques.

Fijados en líquido de Bouin, incluidos en parafina y coloreados por el método clásico de hematoxilina-eosina, hemos observado lo siguiente:

Los tabiques, unos de estructura ósea, otros conjuntivos fibrosos con intensa degeneración hialina, presentaban cúmulos de células gigantes a núcleos centrales, apoyados sobre un estroma conjuntivo joven y ricamente infiltrado por elementos reaccional inflamatorio.

Los trozos sólidos blanco grisáceos y otros herrumbrosos ofrecían la siguiente estructura:

A pesar de la riqueza vascular de los blastomas amieloplaxa es frecuente observar profundos cambios de carácter regresivo o catabiótico.



Fotografía N° 8

Radiografía con el injerto óseo que reemplaza la zona resecada.
Corresponde a la imagen inmediata al acto operatorio.

En los cortes observados, se notan hemorragias recientes en napa y otras antiguas con restos pigmentarios de origen sanguíneo. Corresponden estas zonas a las cavidades quísticas de aspecto “achocolatado” que hemos descrito en la macroscopía.

En cuanto a los cortes correspondientes a las masas blanco grisáceas, la estructura histológica corresponde a los blastomas de origen óseo en su variedad células gigantes, presentando dos tipos de elementos celulares: *células gigantes y células del estroma*.

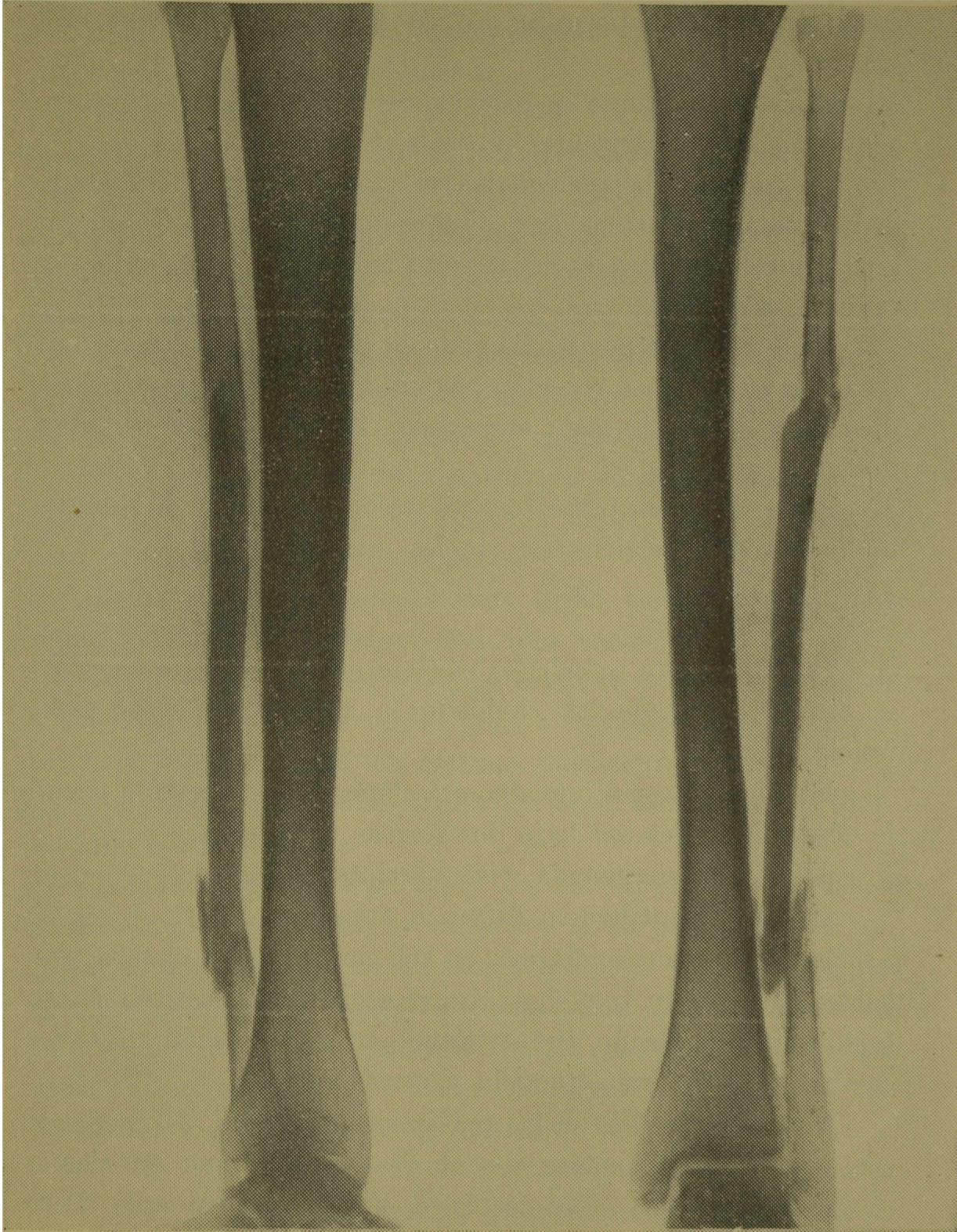
Las células gigantes o mieloplaxa de Robin, son del tipo clásico, de tamaño variable entre 50 y 200 micrones de citoplasma ancho, plasmodial, basófilo, numerosos, pequeños núcleos ovoides centrales y uniformes con membrana nuclear muy visible, retículo cromático y nucleolo recordando los osteoblastos normales.

El estroma rico en vasos capilares, restos de pigmentos hemosiderínico y células conjuntivas fusiformes y fibrillas abundantes agrupadas en fascículos. En ciertas zonas intensa reacción leucocitaria y lagunas células tipo conjuntivas en mitosis. La acumulación de pigmento hemático traduce la frecuencia y abundancia de las hemorragias intersticiales.

En cuanto a la histogenia de las células gigantes, sabemos que aún está discutido su verdadero origen. La teoría más comúnmente admitida, es su origen endotelial, tal vez de los endotelios capilares.

Pero si tenemos en cuenta que estos endotelios o angiotelios son de origen mesenquimático, que han sufrido adaptación funcional en capilares sanguíneos, podemos decir que la c. g. corresponde en su origen al mesénquima primitivo.

Algunos autores han supuesto que esta célula dependiendo del mesénquima correspondía a un estado reaccional defensivo o de “bloqueo” de los productos de catabiosis tan frecuente en estos blastomas. Pero si pensamos en la abundancia uniformidad y en la manera de ofrecerse en grandes masas o gru-



Fotografía N° 9

Radiografía después de haber sacado el aparato enyesado e iniciado la marcha. Se nota ya una rehabilitación del injerto.

pos celulares, que adquieren estas células, podemos decir que éstas tienen un importante rol en la estructura propia del tumor.

El estroma propio es habitualmente del tipo fibroblástico con tendencia cicatrizante, es decir, fibrocítica.

En nuestra observación la reacción fibrocítica era abundante, de tipo fibroso, densa, sobre todo en los tabiques que separan las distintas cavidades, no habiéndose observado metaplasia osteoide.

Un hecho que nos ha llamado la atención es la existencia de zonas con intensa reacción histiocítica con inclusiones lipoidica; este hecho ha sido observado también en ciertos casos por otros autores.

Existen no obstante, en los tabiques, zonas de intensa hialinización y calcificación de los mismos.

COMENTARIO:

Es interesante referirnos para terminar, a la forma cómo se han desarrollado las cavidades a que hemos hecho referencia.

El mieloplaxoma inicialmente enuístico, se presenta según lo describiera Nélaton bajo dos formas diferentes:

- a) Forma enquistada, circumscripta.
- b) Forma infiltrada, difusa o areolar.

Nuestra observación, que en sus comienzos se trataba probablemente de un tumor macizo y como todo blastoma en su iniciación redondeado, fué sufriendo en su evolución múltiples cambios en su forma, tamaño y consistencia.

Ya al referirnos a la anatomía patológica, dijimos que este tumor es ricamente vascularizado tanto que en ciertos casos toma el tipo telangiectásico, no en nuestro caso. Pero sí esta riqueza vascular ha contribuído a provocar múltiples focos de hemorragias de diversos tamaños y de distinta época de formación. Testigo de estas extravasaciones en masa, son precisamente los quistes a contenido achocolatado, los restos

de glóbulos rojos alterados y sobre toda la existencia de grandes zonas con “polvillo de hemosiderina” y células histiocíticas macrófagas de este pigmento.

Es fácil suponer que en la zona de esta extravasación la masa tumoral propia ha sufrido fenómenos de compresión que ha provocado atrofia y necrosis de sustitución. Estas zonas han sido más luego rodeadas de un “tejido reaccional” que ha evolucionado hasta constituir los tabiques o septos que separan las distintas cavidades. Se sabe que las masas sin estructura, como los focos de necrosis, por ley de biología, tienen tendencia a ser reabsorbidas en un tiempo más o menos largo, quedando en sus sitios “cavidades vacías”.

Otra de las causas de formaciones de estas cavidades, lo constituyen las “necrosis propias del tumor”, que en nuestro caso existían en cierta abundancia.

Estas sustancias como hemos dicho son reabsorbidas y dejan también en su lugar cavidades vacías.

No obstante existían algunas cavidades con contenido de consistencia y color variable: unas mucinosas, otras gelatinosas más flúidas y también algunas más consistentes.

Su color, como hemos dicho variable, herrumbroso, blanquecino o achocolatado.

Los tabiques de separación de las cavidades, ya hemos dicho eran de estructura y consistencia variable, es fácil explicarlos porque desde su iniciación que eran múltiples tejidos jóvenes reaccionales hasta la constitución fibrosa, todos los intermedios evolutivos podemos hallar no olvidándonos que éstos sufren la involución hasta la degeneración hialina, calcificación y osificación de los mismos.

HISTORIA CLINICA

RESUMEN

M. A. G., 38 años, argentina, casada.

H. Clínica, N° 42.187.

Fecha de 1ª consulta: 25-VII-42.

Antecedentes hereditarios: sin importancia.

Antecedentes personales: sin importancia.

Enfermedad actual: Se inicia hace 20 años con una pequeña tumoración en región externa de pierna izquierda y según dice la enferma hizo su aparición después de un traumatismo. El tumor fué aumentando de tamaño hasta hace cinco años en que detiene su desarrollo y no dificulta la locomoción.

Esta actual: Cabeza, aparato respiratorio, aparato circulatorio, abdomen, hígado, nada de particular.

Miembro inferior izquierdo: Inspección: En región media externa se observa una tumoración del tamaño de un huevo de avestruz. Se observa además abundante circulación colateral, calor local, discreta cianosis. No hay edema ni tampoco ulceración.

Análisis:

Wasserman, Kahn standard y Kahn pre-suntiva: negativos.

Glucosa en sangre 0.83 ‰

Urea en suero 0.30 ‰

Orina (examen microscópico). Oxalato de calcio, microorganismos.

Neutrófilos 83 %

Eosinófilos 1 %

Linfocitos 14 %

Monocitos 2 %

Operación: Anestesia raquídea con novocaína. Incisión en losange, interesando piel, tejido celular subcutáneo y aponeurosis superficial de la pierna. Buscando el intersticio muscular entre el tibial y los peróneos tanto en la porción superior e inferior del tumor llegamos al peroné en zona sana. Se libera éste y con un golpe de cizalla en el extremo inferior se luxa toda la masa tumoral tratando de separarlo de las masas mus-

culares un tanto atróficas por compresión y respetando los vasos y nervios de la región. Otro golpe de cizalla en zona sana y por encima del tumor permite la extracción del mismo. En el lecho que queda se coloca un injerto óseo resecado previamente de la cresta tibial del lado opuesto tratando que sus extremos coincidan con los extremos distales y proximales del peroné. Se cierra la herida por planos y en forma cuidadosa se cierra la aponeurosis superficial y luego el tejido celular y la piel. Se coloca una vaina enyesada que va desde el pie hasta por encima de la rodilla.

Postoperatorio: Normal.

Se le da de alta con el yeso, el cual se extrae a los dos meses, hallándose la herida en perfectas condiciones.

Como puede observarse en las últimas radiografías, el injerto óseo ha sido rehabilitado y los extremos con callo clínica y radiológicamente en condiciones normales.

R E S U M E N

El autor se refiere en su trabajo a un blastoma poliquístico localizado en el peroné. Trata de explicar la etiología del síntoma dolor en los hallazgos anatomopatológicos: *focos hemorrágicos, focos de reblandecimiento*, atrofias por compresión del tejido óseo de la tibia.

Explica también, la patogenia de estos blastomas “poliquísticos” que inicialmente redondeados y macizos, sufren en su evolución interesantes cambios: en su forma, tamaño y consistencia.

Las cavidades quísticas a contenido “achocolatado”, otras “gelatinosoide” y otras con reacción histioidea “lipofágicas” o de “polvillo hemosiderínico”, hablan en favor de la frecuencia y abundancia de los focos hemorrágicos y de necrosis.

Termina con la conducta operatoria seguida, donde después de la resección de la diafisis del peroné con el tumor desarrollado en él, le coloca un injerto que se rehabilita clínica y radiológicamente a los dos meses.

A B S T R A C T

The author deals with a polycystic blastoma in the perone. He tries

to explain the etiology of the symptom pain in anatomopathological findings: *hemorrhagic and softening focus*, atrophies by compression of the osseous tissue of the tibia.

He also explains, the pathogeny of these "polycystic" blastomas which initially round and massive, endure interesting changes in their evolution: in their form, size and consistence.

Cystic cavities comprising "achocolatado" or "gelatinous" contents, and others with histoid "lipofagic" reaction or of "hemosiderinic fine dust" point out the frequency and abundance of hemorrhagic focus and necrosis.

He ends with the surgical technic; after the resection of the diaphysis of the perone with the tumour developped in it he places a graft which is restored clinic and radiologically in two months.

R E S U M E

L'auteur se rapporte à un blastome polykystique situé dans le péroné. Il explique l'étiologie du symptôme douleur dans les trouvailles anatomopathologiques: des *foyers hémorragiques*, de *ramollissement*, d'atrophies par compression du tissu osseux de la tibia.

Il explique aussi, la pathogénie de ces blastomes "polykystiques" que, arrondis et massifs initialement, subissent dans leur évolution des changes intéressants: dans leur forme, grandeur et consistance.

Les cavités kystiques à contenu "achocolatado" ou "gélatineux" et d'autres à réaction histoiide "lipofagique" ou de "poudre hémossiderinique", signalent la fréquence et abondance des foyers hémorragiques et de nécrose.

In finit avec le traitement chirurgical, après la résection de la diaphyse du péroné avec le tumeur développé, il fait un greffe qui réussit clinique et radiologiquement après deux mois.

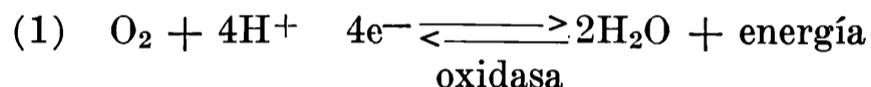
MECANISMO DE LA INHIBICION DE LA CITOCROMO OXIDASA POR EL CIANHIDRICO

por

ANDRES O. M. STOPPANI

(Profesor Titular de Química Biológica)

La citocromo oxidasa (brevemente oxidasa o *E*, en este trabajo) es el principal activador del oxígeno en la respiración celular, (ecuación 1). La oxidasa es inhibida por los cianuros (¹⁷), algunos nitrilos (^{17, 35}) etc. No obstante no haberse podido obtener, hasta



la fecha, la enzima aislada en estado de pureza suficiente, numerosos argumentos indican que el cianhídrico se combina reversiblemente con el Fe del núcleo prostético (feoemina) de la enzima (⁴⁵). En efecto: a) Los cianuros inhiben (¹⁹) la oxidación de los citocromos *a* y *c* (menos de *b*), por lo oxidasa; b) Forman con la oxidasa reducida un compuesto demostrable espectroscópicamente, que es fácilmente oxidado por el oxígeno. El compuesto oxidado no es reducido por los dadores fisiológicos de hidrógeno (succinato), permaneciendo estabilizada la enzima en estado oxidado (¹⁹); c) Los cianuros impiden la combinación de la oxidasa con el óxido de carbono, siendo por otra parte el complejo *oxidasa-CO* descompuesto por los cianuros, formándose *oxidasa-CN* (¹⁹); d) Los cianuros no forman compuestos con los citocromos *a*, *b*, *b*₁, *b*₂, o *c* (^{16, 19, 20, 30, 43}), en condiciones fisicoquímicas análogas a las fisiológicas o en concentraciones similares a las que inhiben la respiración celular.

T A B L A I

A u t o r	M a t e r i a l	Respira- ción CNH estable	n	log K_t
Fisher y col. (14)	Actividad cardíaca del embrión de <i>Fundulus</i> .	28 %	1,6	—6,25
Armstrong y col. (4)	ídem, de <i>Salmon</i> .	68 %	1,6	—7,80
Fisher y col. (14)	Respiración de pulpa de insecto.	10 - 15 %	1,2	—4,70
Schmitt (33)	Respiración del nervio de rana.	0	1,6	—6,80
Orström (27)	Respiración de huevos fecundados.	14 %	1,2	—4,92
Stannard (36)	Respiración de músculo en actividad.	0	1,2	—4,49
	Respiración de músculo en reposo.	0	0,84	—2,85
Ross (31)	Respiración de granos de trigo.	17,5 %	0,88	—2,47
Schmitt (34)	Respiración de riñón y nervio.	6,0 %	0,73	—2,66
Orström (27)	Respiración de huevos fecundados.	22 %	0,83	—3,13
Commoner (8)	Respiración de levadura (glucosa).	0	0,52	—2,72
Winzler (46)	Respiración de levadura (glucosa).	—	1,0	—4,85 —4,43
Albaum y col. (1)	Citocromo oxidasa de cerebro (cit. c).	0	0,25	—6,16
Stannard y col (37)	Citocromo oxidasa de corazón (cit. c).	0	1 00	—6,30
Ames y col. (2)	Citocromo oxidasa de hígado ,cit. c, con ascórbico, glutation).	0	—	—5,70

Entre paréntesis, el sustrato.

En este trabajo se trata, primero, la importancia relativa de la acción inhibidora de las formas iónica y libre de CNH, modificando la relación CNH/CN⁻ según el pH, y según el mecanismo de la inhibición de la oxidasa por compuestos NC.R en los que se excluye la forma iónica del CNH. También se determina la relación entre la concentración del inhibidor y la intensidad del efecto para calcular el número (n) de moléculas de inhibidor que se combina con cada grupo activo de enzima y la constante de disociación (K_i) del complejo.

n y K_i son propiedades importantes para el conocimiento de la oxidasa (¹⁴) y pueden servir para apreciar la importancia de la misma respecto a los mecanismos respiratorios accesorios que catalizan la respiración celular "residual". En TABLA I se enumeran los valores

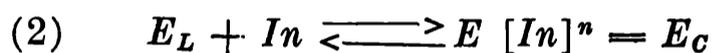
T A B L A I

de n y K_i calculados, la mayoría (¹⁴), con datos hallados en la literatura, y otros posteriores agregados. La poca uniformidad de los mismos se explicará (v.i.) teniendo en cuenta que, n y K_i , se determinan por un método indirecto, limitado por condiciones que, de no considerarse, introducen errores sistemáticos que invalidan los resultados. Por ello se ha creído conveniente primero definir las condiciones requeridas por la medida de n y K_i , y luego utilizar la preparación de oxidasa que satisface dichas condiciones. Esto último, ha significado el estudio de algunas preparaciones de citocromo oxidasa, como la de hígado, cuyas propiedades no habían sido hasta ahora analizadas en detalle.

M E T O D O S

Las constantes n y K_i del complejo *oxidasa-inhibidor* (cianuro o nitrilo) pueden determinarse con el siguiente procedimiento (³², ⁴⁵): Aplicando a (2) la ley de acción de masas y haciendo In = inhibidor, E_L = oxidasa libre; $E [In]^n$ = E_C =

oxidasa combinada con In ; $E_L + E_C = E_T$ oxidasa total en que $[E_T] = [E_L]$, cuando $[In] = 0$, se obtienen las ecuaciones (3) y (4):



$$(3) \quad \frac{[E_C]}{[E_L] [In]^n} = K_i$$

$$(4) \quad \left(\frac{[E_T]}{[E_L]} - 1 \right) = [In]^n K_i$$

Si $[E_T]$ y $[E_L]$ se miden por la actividad catalítica de la oxidasa sobre la reacción (1) $v = k [E_T]$, siendo $[In] = 0$, y $v_i = k [E_L]$, siendo $[In] = c$. Las velocidades v y v_i de la reacción (1) están expresadas por $\mu\text{l O}_2$ consumidos en el tiempo t por el sistema en estado estacionario. De la ecuación (4) se obtiene (5), y tomando logaritmos, (6), que es la ecuación de una recta. Aplicando el método de los mínimos cuadrados (28), un conjunto de pares de valores dados para v/v_i y $[In]$ permite calcular n y K_i .

$$(5) \quad \left(\frac{v}{v_i} - 1 \right) = [In]^n K_i$$

$$(6) \quad \log \left(\frac{v}{v_i} - 1 \right) = n \log [In] + \log K_i$$

La ecuación (6) es aplicable cuando se cumplen en las siguientes condiciones: a) La ecuación $v = k [E]$; debe verificarse para cualquier valor de $[E]$ dentro de los límites experimentales. b) Si la reacción que cataliza la oxidasa es parte de una serie de reacciones, su velocidad debe ser el factor limitante de la velocidad de la serie. c) Ninguno otro catalizador actuará sobre la reacción que acelera E . d) La oxidasa E debe

hallarse saturada por su substrato (s). En caso contrario se debe introducir un factor de corrección (ϵ), función del grado de saturación de E ; para la concentración a de s , ϵ puede me-

dirse por la relación $\frac{v}{V} = \frac{f(s_a)}{f(S)}$ siendo v y V las veloci-

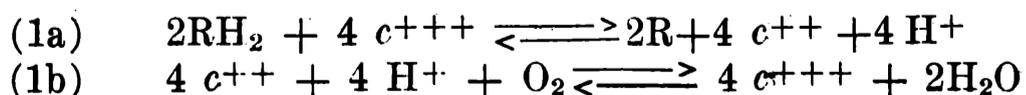
des de (1) cuando las concentraciones del substrato son $[s_a]$ y $[S]$ respectivamente; $[S]$ es tal que su incremento no aumenta significativamente V . e) El inhibidor (In) no debe combinarse en proporción significativa con otras sustancias excepto la oxidasa y la cantidad de In combinado debe ser pequeña respecto a la cantidad total del mismo.

Disociación del CNH y sus sales. Las sales alcalinas del CNH disocian e hidrolizan según las leyes correspondientes. Las actividades de CNH y CN^- en función del pH se calculan según las ecuaciones (7) y (8):

$$(7) \quad a\text{CN}^- = [\text{CNK}] \frac{\text{antilog (pH-pKa)}}{1 + \text{antilog (pH-pKa)}}$$

$$(8) \quad [\text{CNH}] = [\text{CNK}] \frac{1}{\text{antilog (pH-pKa)} + 1}$$

Actividad de la citocromo oxidasa. Se mide por el oxígeno consumido en la reacción (1). Como manométricamente no se puede medir la oxidación del citocromo c conviene acoplar a c un reductor (RH_2) como la p -fenilendiamina o hidroquinona, cuya finalidad es mantener permanentemente reducido al citocromo c . La ecuación (1) puede descomponerse en dos etapas, (1a) y (1b) siendo (b) muy lenta en comparación con (a) y requiriendo catalizador enzimático (oxidasa) para tener velocidad finita.



La hidroquinona presenta el inconveniente de ser autooxidable, requiriendo por lo tanto las medidas, la corrección del blanco.

Análisis estadístico de los resultados. Por razones de brevedad los resultados se expresan como μl de oxígeno consumido por la preparación en 10 minutos. Dichas cantidades son la medida que se obtiene dividiendo convenientemente, el oxígeno total consumido durante los primeros 30 a 60 minutos después de añadir el sustrato, cuando el consumo de oxígeno sigue una recta de pendiente aproximadamente constante. En la mayoría de los casos, los valores medios de cada experimento se promedian con los duplicados o triplicados correspondientes, calculándose el error probable de cada media. Si con dichos valores medios, se calculan constantes (n , K_i , K_m) el error de cada media es tenido en cuenta efectuándose el cálculo de las constantes y sus respectivos errores probables con las respectivas "medias pesadas" (10).

M A T E R I A L

Preparación de citocromo oxidasa. Una descripción detallada de la preparación de las oxidasas de corazón, hígado y riñón empleadas en este trabajo, ha sido dada anteriormente (38). Sin embargo creemos conveniente mencionar el procedimiento seguido para obtener las enzimas de hígado y riñón. El órgano finamente picado se suspende durante dos minutos en un homogeneizador eléctrico (Blendor) con 3 ó 4 volúmenes de solución M/100 de PO_4HNa_2 . Se centrifuga la suspensión a ~ 2500 r.p.m. durante 30 minutos y se repite la extracción. Del primer y segundo extracto mezclados, pueden obtenerse tres diferentes preparaciones de oxidasas: por precipitación isoeléctrica a pH 4,6 (IE); por precipitación con sulfato de amonio, de saturación 20 % (oxidasa SA_1); o de saturación 30 % (oxidasa SA_2). Los respectivos precipitados se suspenden en un volumen de solución de fosfato igual al original, repitiéndose 2 veces la precipitación.

Citocromo *c* se preparó según el método de Keilin y Hartree (21), determinándose la concentración de las soluciones con el espectrofotómetro Beckman. El cianuro se preparó en solución aproximadamente 0,001M, a pH 7,30 que se tituló por el método de Liebig (23) y se conservó a $\sim 2,0^\circ$. De dicha solución, convenientemente diluída, se obtuvieron las concentraciones que se indican en cada caso. La *p*-fenilendiamina, hidroquinona, nitrilos y otros reactivos empleados eran de pureza P. A. Las medidas de consumo de oxígeno se realizaron con manómetros de tipo Barcroft. Los vasos contenían 0,2 - 0,5 ml de enzima, 0,3 ml de sustrato, 0,5 ml de citocromo *c*, amortiguador de fosfato M/15 pH 7.3 hasta 3,0 ml de volumen total, y aire.

PROPIEDADES DE LA CITOCROMO OXIDASA DE HIGADO

Espectro de absorción. El espectro de la citocromo oxidasa de corazón y riñón es bien conocido (19, 20). La enzima de hígado, obtenida por precipitación con sulfato de amonio es una suspensión amarilla y turbia que no presenta bandas de absorción de hemoglobina, la cual, en las preparaciones por precipitación isoelectrica dificulta la observación de los citocromos. Por adición a la preparación de cristales de $S_2O_4Na_2$ aparece una banda de absorción, ancha, débil y de límites difusos, cuyo máximo se encuentra a 555 $m\mu$, que desaparece por agitación (autooxidable); los citocromos *a* y *c* no se observan. Si la oxidasa se incubaba con succinato 0,01M, en ausencia de oxígeno, a 38° , no aparecen bandas de absorción, pero añadiendo $10^{-6}M$ de citocromo *c*, aparecen las bandas de *c* reducido, y la mencionada más arriba. La banda de absorción de la preparación de hígado, es aparentemente similar por sus caracteres ópticos y potencial de óxido reducción al citocromo *b*₁ de riñón, descrito por Keilin y Hartree (20). La preparación de hígado difiere sin embargo de la de riñón porque la banda de *a* es intensa en este último, mientras que no se puede ver, en hígado.

Propiedades catalíticas. Las propiedades catalíticas de la oxidasa de hígado sobre el sistema *p*-fenilendiamina + O₂, han sido estudiadas comparativamente con las propiedades de las oxidasas de riñón y corazón.

T A B L A I I

PROPIEDADES CATALITICAS DE LA CITOOCROMO
OXIDASA DE HIGADO, RIÑON Y CORAZON

Las cifras indican Q_{o₂} (promedio de 3 determinaciones con diferentes enzimas); E, 0,2 - 0,5 ml de enzima; *c*, exceso de citocromo *c*, 0,5 × 10⁵M; F, *p*-fenilendiamina 0,01M. Preparaciones de oxidasa según descripción en el texto; las cifras entre paréntesis indican el número de veces que la enzima ha sido precipitada. Q_{o₂} sin *c* ni F = 0.

CITOCROMO OXIDASA

	D E H I G A D O			D E R I Ñ O N			D E C O R A Z O N	
	IE (2)	SA ₁ (2)	SA ₂ (2)	IE (2)	SA ₁ (2)	SA ₂ (2)	IE (2)	IE (5)
E+F	6	0	8	30	17	77	160	35
E+c+F	120	232	125	192	426	224	740	74
		*100%	*93,5%				*78%	*78%
								*90%

* Disminución relativa de la actividad.

Los experimentos resumidos en la TABLA II demuestran que:

a) En presencia de exceso de *c* la actividad de la oxidasa de corazón es tres veces mayor que las de las preparaciones más activas de hígado y dos veces más que las de riñón. b) En ausencia de exceso de *c* añadido, la actividad de las preparaciones purificadas se reducen a 22 % (corazón), 5,5 % (hígado IE),

6,5 % (hígado SA₂), 0 % (hígado SA₁), 14 % (riñón IE), 4 % (riñón SA₁), 33 % (SA₂): c) La repetición de la precipitación isoelectrica de la oxidasa de corazón reduce la capacidad catalítica de la enzima que, aún en presencia de exceso de *c*, ha disminuído su actividad en 90 %; por el contrario, la precipitación repetida de la oxidasa de hígado, por sulfato de amonio 20 % saturación, anula la actividad catalítica de la enzima, pero por remoción de *c* soluble, pues añadiendo exceso de *c*, la actividad es 86 % mayor que la hallada en preparaciones similares obtenidas por precipitación isoelectrica o con sulfato de amonio 30 % saturación.

El "lavado" de la enzima con una solución de sulfato de amonio al 20 % de saturación, elimina proteínas solubles (como *c*), y la enzima por una parte se purifica, pero también pierde actividad, al eliminarse *c* y tal vez *b*₁. Contrariamente a lo que Borei (6) afirma, *c* es una etapa indispensable para la oxidación de la *p*-fenilendiamina y además, las propiedades catalíticas de *b*₁ son muy débiles.

Los citocromos de hígado pueden representarse entonces por el esquema:



a no es visible en las condiciones experimentales dadas, pero tratándose de una suspensión opaca, la banda de absorción de pequeñas cantidades del mismo podría quedar inadvertida. El citocromo *c* del hígado, además de hallarse en una proporción reducida, está unido débilmente a la oxidasa y puede ser fácilmente eliminado, mientras que en corazón se halla en mayor proporción y firmemente adherido a la misma. Riñón parece ocupar una posición intermedia.

La preparación SA₁ de hígado por su pobreza en citocromos *a*, *b*, *b*₁ y *c*, resulta particularmente adecuada para estudiar las propiedades de la oxidasa, que es el único catalizador restante de reacciones de oxidación. Esta preparación cumple con las condiciones exigidas por la teoría para estudiar el me-

canismo de acción de los inhibidores, y para la formación del complejo *oxidasa-citocromo c*, pues no da blanco.

EL COMPLEJO OXIDASA-CITOCROMO *c* DISOCIACION Y FORMACION

La citocromo oxidasa y *c* forman un complejo del tipo enzima-sustrato. Considerando que *b*₁ carece de propiedades catalíticas y que *a* prácticamente no se observa, puede considerarse que la preparación de hígado, puede asimilarse a una preparación pura de oxidasa, y resulta muy conveniente para la medida de la característica (*K*_{*m*}) del complejo. Para calcular *K*_{*m*} se ha utilizado transformada la ecuación (25) (9).

$$(9) \quad \frac{1}{v} = \frac{1}{V} + \frac{K_m}{V [c]}$$

teniendo los símbolos el mismo significado dado anteriormente.

Nuestros resultados son concordantes con los obtenidos por Stotz y *col.* (39) en la preparación de corazón, siendo el calor de formación del complejo del orden —6,0 cal. que se obtiene por aplicación de la isocora de vant'Hoff (29) a los valores *K*_{*m*} hallados a 38° y 12°.

T A B L A I I I

MEDIDA DE LA CONSTANTE DE MICHAELIS (*K*_{*m*}) DEL COMPLEJO CITOCROMO OXIDASA-CITOCROMO *c*

La actividad catalítica (*v*) representa el promedio de los μ l de O₂ consumidos en 10 minutos por la citocromo oxidasa en presencia de 0,02M *p*-fenilendiamina y cantidades de citocromo *c* según se detalla. *V*_{38°} (actividad catalítica máxima) = 55,8 ± 1,8 para *c* = 8,1 × 10⁻⁵M. *V*_{12°} = 11,70 ± 0,04 para *c* = 14,5 × 10⁻⁵M.

T = 38°		$K_m^{38°}$		T = 12*		K_m^{38*}	
$\frac{[c]}{\times 10^5 M}$	v	$\left(\frac{1}{v} - \frac{1}{V}\right)$	$\frac{[c]}{\times 10^7}$	$\frac{[c]}{\times 10^5 M}$	v	$\left(\frac{1}{v} - \frac{1}{V}\right)$	$\frac{[c]}{\times 10^7}$
0,09	11,0 ± 1,2	3,65 ± 6,1		0,15	2,0 ± 0,30	7,4 ± 13,2	
0,28	18,0 ± 3,0	5,85 ± 16,1		0,31	3,8 ± 0,73	6,4 ± 18,5	
0,46	21,6 ± 1,4	7,30 ± 10,4		0,46	3,0 ± 0,20	13,4 ± 15,9	
0,65	26,1 ± 2,7	7,40 ± 16,9		0,62	4,0 ± 0,77	11,8 ± 35,0	
1,39	39,6 ± 1,6	5,75 ± 10,9		0,93	4,8 ± 0,24	13,5 ± 11,6	
2,78	50,7 ± 0,7	2,70 ± 19,0		1,50	5,0 ± 0,18	19,8 ± 13,2	
				4,60	9,6 ± 0,55	10,2 ± 33,0	
				9,30	10,9 ± 0,78	6,0 ± 72,5	

$T=0,43 \cdot 10^{-6}$; $K_m^{38°} : 4,9 \pm 0,48 \cdot 10^{-6}$ | $T=0,60 \cdot 10^{-6}$; $K_m^{12°} : 12,5 \pm 1,15 \cdot 10^{-6}$

T: error probable medio teórico.

RESULTADOS

a) INFLUENCIA DEL pH SOBRE LA ACCION INHIBIDORA DEL CIANURO

La intensidad de la acción inhibidora del cianuro sobre la oxidasa no se modifica significativamente cuando el pH medido con electrodo de vidrio varía de 5,3 a 7,3 (TABLA IV) :

T A B L A I V

ACCION INHIBIDORA DEL CIANURO SOBRE LA CITOCROMO OXIDASA A DIFERENTE pH

μl O_2 consumido en 10 minutos (promedio) por una preparación de citocromo oxidasa de hígado (E), en presencia de $0,5 \cdot 10^{-4} M$ citocromo c, $0,01 M$ p-fenilendiamina (F), amortiguador de fosfato M/20. T° : 30° ; [CNK] $10^{-5} M$; para pH 5,3 [CN⁻] $1,87 \cdot 10^{-9} M$; [CNH] $9,99 \cdot 10^{-6} M$; para pH 7,3 : [CN⁻] ; $1,87 \cdot 10^{-7} M$; [CNH] : $9,84 \cdot 10^{-6} M$. [CN⁻]

y [CNH], calculadas según las ecuaciones (7) y (8), $pK^{30^\circ} = 9,03$ según Madsen (26).

	pH 5,3	pH 7,3
E + c + F	54	114
E + c + F + CNK	20	39
Inhibición	63 %	65 %

La acción inhibidora del CNK se mantiene constante a pesar de la variación en el pH; la concentración de CN^- aumenta 100 veces al pasar el pH de 5,3 a 7,3, mientras que la de CNH disminuye 1,02 veces; si se tiene en cuenta que con una disminución de 100 veces en la concentración total de cianuro, la acción inhibidora desaparece (TABLA VI) se puede concluir que la forma iónica del CNH carece prácticamente de influencia sobre el mecanismo inhibidor que se debe a la forma no ionizada del ácido cianhídrico.

b) ACCION INHIBIDORA DE LOS NITRILOS.

Los nitrilos inhiben la respiración celular (44). Keilin (17) y Sen (85), han demostrado cualitativamente que dicha acción se realiza sobre el mecanismo activador del oxígeno. Si se estudia cuantitativamente el efecto de los nitrilos sobre la preparación de hígado, se obtienen resultados como los consignados en TABLA V.

T A B L A V

INHIBICION DE LA CITOCROMO OXIDASA POR LOS NITRILLOS

Actividad de la enzima (v y v_i) expresada por los μl O_2 consumidos en 10 minutos por la enzima en presencia de $4,5 \cdot 10^{-4}M$ citocromo c y $0,01M$ *p*-fenilendiamina. Inhibidor según detalle. T : 38° .

NITRILLO PROPIONICO
Oxidasa de hígado

NITRILLO ISOVALERICO
Oxidasa de corazón

v_i	$\log \left(\frac{v}{v_i} - 1 \right)$	$\log [\text{NC.R}]$	v_i	$\log \left(\frac{v}{v_i} - 1 \right)$	$\log [\text{NC.R}]$
2,1 ± 0,2	1,25 ± 0,10	1,79	10,5 ± 0,3	0,62 ± 0,10	-0,98
4,8 ± 0,7	0,86 ± 0,13	2,09	13,2 ± 0,2	0,49 ± 0,09	-1,10
13,7 ± 0,3	0,27 ± 0,02	2,79	13,0 ± 2,0	0,50 ± 0,17	-1,19
15,8 ± 0,7	0,18 ± 0,04	3,00	15,6 ± 0,5	0,39 ± 0,10	-1,25
19,2 ± 1,0	0,04 ± 0,02	3,10	16,5 ± 1,5	0,35 ± 0,12	-1,40
22,0 ± 1,0	-0,10 ± 0,01	3,30	21,0 ± 0,1	0,19 ± 0,09	-1,60
36,2 ± 2,6	-1,05 ± 0,07	3,80	32,0 ± 1,5	-0,16 ± 0,10	-1,80
(v) 39,5 ± 0,50	—		34,0 ± 1,4	-0,24 ± 0,10	-2,10
			37,0 ± 2,0	-0,34 ± 0,10	-2,20
			45,0 ± 2,0	-0,70 ± 0,10	-2,40
			(v) 54,0 ± 4,0		
$n = 1,04 \pm 0,028 ; \log K_i = - 3,23 \pm 0,08$					
				n	$\log K_i$
			Primeros 6 valores .	0,58 ± 0,062	-1,03 ± 0,080
			Ultimos 6 valores .	0,95 ± 0,052	-1,64 ± 0,099
			Totalidad de valores	0,87 ± 0,057	-1,47 ± 0,091

Puede concluirse que 1 mol de nitrilo se combina con 1 grupo activo de la oxidasa, inhibiendo las propiedades catalíticas de la misma.

Cuando se emplea la enzima de corazón, los resultados son ligeramente diferentes y sólo para las concentraciones pequeñas de inhibidor, se encuentra $n = 0,95 \pm 0,05$ valor análogo, dentro del error experimental al hallado para hígado, $n = 1,04 \pm 0,03$. Cuando la concentración del nitrilo aumenta, el efecto inhibitor es menor y n disminuye siendo para los primeros 6 pares de valores, $n = 0,58 \pm 0,06$. Si se calcula el conjunto de los 10 pares de valores, se obtienen para n valores intermedios ($0,87 \pm 0,057$). Este aspecto particular de la inhibición de la oxidasa de corazón por los nitrilos, será discutido en relación con la acción del cianhídrico.

c) ACCION INHIBIDORA DEL CIANHIDRICO. La influencia de concentraciones crecientes de CNH sobre la actividad de la citocromo oxidasa se encuentra descripta en TABLA VI.

T A B L A V I

INHIBICION DE LA CITOCROMO OXIDASA POR EL CIANHIDRICO. Reductor: *p*-Fenilendiamina

Actividad de la enzima (v y v_i) expresada por $\mu\text{l } 0_2$ consumidos por la enzima en 10 minutos (promedio) en presencia de $4,5 \cdot 10^{-5}\text{M}$ citocromo *c*, y $0,01\text{M}$ *p*-fenilendiamina; concentración de KCN según detalle. T : 38° .

OXIDASA DE CORAZON			OXIDASA DE HIGADO		
v_i	$\log \left(\frac{v}{v_i} - 1 \right)$	$\log [\text{CNH}]$	v_i	$\log \left(\frac{v}{v_i} - 1 \right)$	$\log [\text{CNH}]$
0,83 ± 0,10	1,38 ± 0,15	-4,00	2,6 ± 0,15	1,47 ± 0,06	-3,48
1,80 ± 0,29	1,02 ± 0,18	-4,12	4,6 ± 0,61	1,21 ± 0,13	-4,00
2,70 ± 0,45	0,83 ± 0,20	-4,31	6,4 ± 0,76	1,05 ± 0,13	-4,12
3,10 ± 0,30	0,75 ± 0,12	-4,48	7,8 ± 0,75	0,96 ± 0,10	-4,31
6,90 ± 0,60	0,30 ± 0,13	-5,00	9,9 ± 1,1	0,89 ± 0,13	-4,48
9,20 ± 0,80	0,10 ± 0,13	-5,12	17,5 ± 0,8	0,54 ± 0,06	-5,00
10,30 ± 0,98	0,01 ± 0,13	-5,31	23,0 ± 1,2	0,38 ± 0,07	-5,12
14,60 ± 1,10	-0,38 ± 0,12	-5,48	26,0 ± 1,4	0,31 ± 0,08	-5,31
17,30 ± 1,32	-0,70 ± 0,10	-6,00	30,0 ± 0,8	0,21 ± 0,04	-5,48
(v) 20,77 ± 2,00	—	—	54,9 ± 2,8	-0,36 ± 0,18	-6,00
			59,9 ± 2,2	-0,49 ± 0,15	-6,31
			(v) 79,0 ± 1,2	—	—
$n = 0,99 \pm 0,016$; $\log K_i = -5,19 \pm 0,081$				n	$\log K_i$
			Primeros 6 valores .	0,61 ± 0,013	-3,85 ± 0,05
			Ultimos 6 valores .	0,83 ± 0,066	-4,86 ± 0,35
			Totalidad de valores	0,71 ± 0,080	-3,94 ± 0,39

T A B L A V I I

INHIBICION DE LA CITOCROMO OXIDASA DE
CORAZON POR EL CIANHIDRICO. Reductor: hidroquinona

Actividad de la enzima expresada por μl de O_2 consumido en 10 minutos (promedio) por la enzima en presencia de $4,5 \cdot 10^{-4}$ citocromo *c* y $0,01\text{M}$ hidroquinona. Concentración de KCN según detalle. T : 38° .

v_i	$\log \left(\frac{v_i}{v} - 1 \right)$	$\log [\text{CNH}]$
Blanco 6,8	—	—
7,8	1,73	4,12
9,3	1,32	4,48
14,2	0,81	5,00
18,7	0,56	5,12
26,5	0,25	5,48
31,2	0,10	6,00
(<i>v</i>) 62,0	—	—

$$n = 0,86 \pm 0,05 \quad \log K_i = -5,14 \pm 0,25$$

La acción inhibidora del cianuro sobre la oxidasa de hígado, es análoga a la de los nitrilos. Puede aceptarse con aproximación suficiente, que 1 mol de cianuro se combina por mol de oxidasa. Los valores de n y K_i hallados con la preparación de corazón y *p*-fenilendiamina como reductor son significativamente menores. Sólo cuando se consideran los puntos correspondientes a las pequeñas concentraciones de inhibidor, la función más plausible es la recta, $n = 0,83$ y $\log K_i = -4,86$; para concentraciones grandes de inhibidor, $n = 0,60$ y $\log K_i = -3,85$.

Si se utiliza hidroquinona como reductor, se comprueba con la preparación de corazón, que, aún para los puntos correspondientes a las concentraciones mayores de inhibidor, n y K_i tienen valores más próximos a los que se encuentran con la preparación de hígado. El diferente comportamiento de las preparaciones de hígado y corazón cuando el reductor es *p*-fenil-

endiamina, puede explicarse si se tienen en cuenta ⁽⁵⁾ los E'_o de c (+ 0,27V), hidroquinona (+ 0,25V), b (— 0,04V) y p -fenilendiamina ⁽¹²⁾ (< — 0,05V). La preparación de hígado carece (espectroscópicamente) de b , que está remplazado por v_1 cuyo $E'_o > + 0,27V$.

En corazón, b no es inhibido ⁽¹⁷⁾ (espectroscópicamente) por el cianuro, pudiendo por lo tanto catalizar directamente la oxidación de la p -fenilendiamina cuando el sistema *oxidasa-citocromo c* está inhibido por el cianuro. Cuando la cantidad relativa de oxidasa es grande, la acción catalítica de b es inaparente y el sistema de corazón se comporta casi como el sistema de hígado. En cambio la acción de b se manifiesta cuando la cantidad relativa de oxidasa es pequeña, b interfiere en la inhibición de la oxidación de la p -fenilendiamina constituyendo un catalizador accesorio, inhibidor-resistente, de la oxidación. Por el contrario, b queda excluido ⁽³⁹⁾ de la oxidación de la hidroquinona, debido al potencial de óxido reducción de esta última, que es más elevado, comportándose en este caso la oxidasa de corazón, en forma análoga a la preparación de hígado.

ACCION NO COMPETITIVA DEL CNH RESPECTO AL CITOCROMO c

El cianuro inhibe la citocromo-oxidasa en forma no competitiva. Ello lo demuestra el hecho de que la constante de Michaelis del complejo citocromo oxidasa-citocromo c no es modificado por la presencia de CNH, como se puede comprobar aplicando los valores obtenidos (Tabla VIII) a la ecuación (10):

$$(10) \quad \frac{1}{v} = \frac{1}{V} + \frac{1}{V} \left(K_m + \frac{K_m [In]}{K_{In}} \right) \frac{1}{[c]}$$

donde $\left(K_m + \frac{K_m [In]}{K_{In}} \right) = K'_m$ equivalente a K_m en (9),

modificándose relativamente cuando la inhibición es de tipo competitivo. Según TABLA VIII, K'_m hallado en presencia de cianhídrico es idéntico al calculado en TABLA III, sin cianhídrico. Resultados similares han obtenido Stotz y col. (40) con la preparación de corazón.

T A B L A V I I I

MEDIDA DE LA CONSTANTE DE MICHAELIS
EN PRESENCIA DE CNK

Experimento realizado en las mismas condiciones que en TABLA III, pero en presencia de CNK $10^{-6}M$. V_{38° 21,0 c $4,6 \cdot 10^{-5}M$.

$[c]$ $\times 10^5 M$	v	$\left(\frac{1}{v} - \frac{1}{V}\right) \cdot c \cdot V = K_m$ $\times 10^6$
0,09	5,5	2,5
0,18	6,4	4,0
0,28	6,9	5,7
0,37	9,8	4,2
0,46	9,0	6,2
0,65	14,3	4,5
0,74	11,3	6,4
0,83	15,3	3,1
1,85	19,6	1,5

$$K_m = 4,2 \pm 0,37$$

D I S C U S I O N

Validez de la teoría. La determinación de las constantes del complejo oxidasa-inhibidor se basa en la aplicación de la teoría postulada por Warburg (45) y Rünström (32) para el complejo de la oxidasa con éxido de carbono y cianhídrico respectivamente.

No obstante algunas objeciones (13 - 24), la validez formal de la teoría ha sido demostrada por Klein y Rünström (22) con

argumentos exclusivamente cinéticos, para series de sistemas de óxido-reducción reaccionando en tal forma, que uno de los transportadores en estado reducido, reduce al próximo de mayor potencial. Cada etapa de la serie significa constantes experimentales, cuyo conocimiento es necesario para el cálculo de la velocidad total de la cadena. Cuando la serie se reduce a dos reacciones (caso presente) siendo la diferencia de velocidades de ambas suficientemente grande; se demuestra ⁽¹⁵⁾ que la velocidad total mide la velocidad de la reacción más lenta.

Además, como la citocromo oxidasa se encuentra en presencia de una cantidad suficientemente grande de c como para considerarla saturada con su sustrato (ver cálculo de K_m), la velocidad de la oxidación (1) es una medida real de la concentración relativa de la enzima.

Precisión de las constantes. Hallándose sometidas la medida de las constantes a una serie de errores, unos sistemáticos, otros puramente estadísticos, conviene conocer la precisión de los valores obtenidos. La única preparación que se halla libre de errores sistemáticos inherentes a la constitución de la enzima, es la de hígado. Con la preparación de corazón, e hidroquinona como reductor que elimina la acción catalítica de b , pueden aceptarse condiciones similares. Sin embargo la hidroquinona no resulta un reductor conveniente pues es ligeramente autooxidable debiendo sustraerse el blanco de los consumos de oxígeno de la preparación y además los consumos de oxígeno decrecen rápidamente por la acción retardadora de la quinona que se va formando, con lo cual no resulta fácil hacer una media de la velocidad de la reacción en un período largo de tiempo. Los errores medios probables de n hallados con la preparación de hígado son: para nitrilo propiónico, $\pm 0,028$ y para cianhídrico, $\pm 0,016$. Diferencias de n del orden de 0,01 son ya significativas. Para $\log K_i$ del cianhídrico el error probable es $\pm 0,081$, lo que indica que para ser significativas las diferencias deben ser mayores de 0,4. Por ello es que los valores

de $\log K_i$ calculados con la preparación de hígado y corazón no deben considerarse diferentes.

Examen crítico de resultados por otros autores. En la TABLA I se enumeran los valores de n y K_i obtenidos por diferentes autores. Los diez primeros trabajos han sido compilados por Fisher y Öhnell (¹⁴); los restantes han aparecido posteriormente al trabajo de dichos autores y se ha creído conveniente incluirlos. El aspecto cuantitativo de la inhibición es uno de los objetivos principales de la mayoría de los trabajos, excepto en (^{27, 33, 34}) donde los autores solamente mencionan el efecto inhibitor de diferentes concentraciones de cianuro, siendo el cálculo efectuado por Fisher y Öhnell (¹⁴).

Postular la existencia de varios sistemas activadores de oxígeno en base a resultados calculados aplicando la teoría de Warburg-Rünström (^{32, 45}), a los sistemas enumerados en TABLA I, carece de sentido. En efecto, además de objeciones particulares que pueden hacerse a los trabajos (^{27, 33, 34}), conviene mencionar las siguientes de orden general: 1º) Ciertos tejidos presentan una respiración cianuro-resistente, debida posiblemente a flavoproteínas, heminas autoxidables, etc. Para el cálculo de la acción del inhibidor, se postula (¹⁴), que respiración cianuro-sensible y cianuro-resistente son aditivas. Varios autores han demostrado lo contrario, y una nueva prueba se obtiene considerando la importancia de la respiración residual a través de citocromo *b* en la oxidación de *p*-fenilendiamina por la oxidasa de corazón. La magnitud de la respiración residual, cianuro-resistente, es tanto mayor cuanto más profunda es la inhibición del sistema cianuro-sensible (oxidasa). 2º) En células o tejidos en actividad metabólica, se forman cantidades variables de sustancias (glucidos o derivados) capaces de combinar al cianuro u otros inhibidores (¹⁸). La concentración de cianhídrico que se combina efectivamente con la oxidasa, queda entonces indeterminada. 3º) El consumo de oxígeno u otras medidas, más indirectas aún, del metabolismo celular, como frecuencia cardíaca, etc., son etapas finales de series de

reacciones. En ningún caso se establece si la reacción final es el factor limitante (o más lento) de la serie, ni si las enzimas que constituyen las series se hallan saturadas con los sustratos respectivos, de manera de actuar con la capacidad catalítica máxima. Sólo queda libre de objeciones el trabajo de Stannard y Horecker (37) aparecido mientras este manuscrito estaba en preparación.

Las conclusiones de dichos autores son similares a las nuestras, si bien ellos encuentran valores ligeramente menores para $\log K_i$, diferencia debida posiblemente a que han medido la actividad de la oxidasa por el método espectrofotométrico, mientras que en este trabajo se ha añadido un reductor para poder emplear el método manométrico.

Es interesante hacer notar que la coordinación de una molécula de cianhídrico por átomo de hierro de las hierro-porfirina-proteínas parece ser la regla del mecanismo inhibitor del cianhídrico.

Sustancia	Método	Autor	n	K_i
Hemoglobina CN	Magnetométrico	Coryell y col. (9)	1,0	—
Peroxidasa	Magnetométrico	Theorell (42)	1,0	—
Peroxidasa	Espectrofotométrico. Cinético	Chance (7)	1,0	$4,0 \cdot 10^{-6}$
Catalasa	Magnetométrico	Theorell y col. (41)	1,0	—
Catalasa	Espectrofotométrico.	Zeile (47)	1,0	$8,3 \cdot 10^{-7}$

RESUMEN Y CONCLUSIONES

- a) Se han estudiado comparativamente las propiedades de la citocromo oxidasa de hígado, riñón y corazón.
- b) La oxidasa de hígado puede obtenerse libre de citocromo *c*; en ausencia de *c* no oxida a la *p*-fenilendiamina.
- c) La constante de disociación del complejo oxidasa-*c* es de

$4,90 \pm 0,72$, 10^{-6} mol \times l⁻¹. El calor de formación del complejo es de $-6,0$ cal.

- d) El citocromo *b* de hígado es similar al de riñón por la posición de la banda de absorción y potencial de óxido reducción. La actividad catalítica para la oxidación de la *p*-fenilendiamina es escasa o nula.
- e) El cianhídrico no disociado inhibe la citocromo oxidasa; el ion cianuro aparentemente carece de acción.
- f) Un mol de nitrilo o cianuro combinan un grupo activo de oxidasa para inhibir la acción catalítica de la misma. El logaritmo de la constante de disociación del complejo oxidasa CNH es $5,10 \pm 0,08$, próxima a la de los complejos que el cianhídrico forma con hematinas, hemo cromógenos u otras enzimas del grupo de las hierro-porfirinas.

La mayor parte de este trabajo ha sido realizada en el William Dunn Institute of Biochemistry, Cambridge, Inglaterra.

- (1) *Albaum, H. G., Tepperman, J., Bodansky, O.*, J. Biol. Chem. **163**, 641 (1946).
- (2) *Ames, S. B., Ziegenhagen, A. J., Elvehjem, C. A.*, J. Biol. Chem. **165**, 81 (1946).
- (3) *Anson, M. L., Mirsky, A. E.*, J. Gen. Physiol., **12**, 273 (1928).
- (4) *Armstrong, C. W. S., Fisher, K. C.*, J. Cellular Comp. Physiol., **16**, 103 (1940).
- (5) *Ball, E.*, Biochem. Z., **295**, 262 (1938), A. Symposium on Respiratory Enzymes. The University of Wisconsin Press, Madison, **16** (1942).
- (6) *Borei, H.*, Arkiv Kemi Mineral. Geol., **A13**, N° 23 (1939).
- (7) *Chance, B.*, J. Cellular Comp. Physiol., **22**, 33 (1943).
- (8) *Commoner, B.*, J. Cellular Comp. Physiol., **13**, 121 (1939).
- (9) *Coryell, C. D., Stitt, F., Pauling, L.*, J. Am. Chem. Soc., **59**, 633 (1937).
- (10) *Crumpler, T. B., Yoe, J. H.*, Chemical Computations and Errors, J. Wiley & Sons, New York (1940).
- (11) *Euler, H. V., Myrbäck, K., Larsson, H.*, Zeit. Physiol. Chem., **217**, 11 (1933).

- (12) *Fieser, L. F.*, J. Am. Chem. Soc., *52*, 4915 (1930).
- (13) *Fisher, K. C.*, J. Cellular Comp. Physiol., *15*, 122 (1940).
- (14) *Fisher, K. C., Öhnell, R.*, J. Cellular Comp. Physiol., *16*, 1 (1940).
- (15) *Gurney, B.*, Arkiv Kemi Mineral. Geol., *B14*, N° 17 (1940).
- (16) *Horecker, B., Kornberg, A.*, J. Biol. Chem., *165*, 11 (1946).
- (17) *Keilin, D.* Proc. Roy. Soc. London, *B104*, 206 (1928-29).
- (18) *Keilin, D.*, Ergebnisse der Enzymforschung, *2*, 239 (1932).
- (19) *Keilin, D., Hartree, E. F.*, Proc. Roy. Soc. London, *B127*, 167 (1939).
- (20) *Keilin, D., Hartree, E. F.*, Proc. Roy. Soc. London, *B129*, 277 (1940).
- (21) *Keilin, D., Hartree, E. F.*, Biochem. J., *39*, 289 (1945).
- (22) *Klein, O., Rünström, R.*, J. Cellular Comp. Physiol., *22*, 273 (1943); Arkiv Kemi Mineral. Geol., *A14*, N° 4 (1940).
- (23) *Kolthoff, I. M., Sandell, E. B.*, Quantitative Inorganic Analysis, The MacMillan Company, New York, 457 (1936).
- (24) *Lindhal, P. E.*, Zeit. Vergleich. Physiol., *27*, 136 (1939).
- (25) *Lineweaver, H., Burk, D.*, J. Am. Chem. Soc., *56*, 658 (1934).
- (26) *Madsen, T.*, Z. Physical. Chem., *36*, 290 (1901).
- (27) *Örström, A.*, Protoplasma, *15*, 566 (1932).
- (28) *Ostwald-Luther*, Physiko-Chemische Messungen, Akademische Verlagsgesellschaft m.b.H., Leipzig (1931).
- (29) *Partington, J. R.*, Chemical Thermodynamics, Constable & Co. Ltd., London, 98 (1940).
- (30) *Potter, V. R.*, J. Biol. Chem., *137*, 13 (1941).
- (31) *Ross, E.*, Am. J. Bot., *25*, 458 (1938).
- (32) *Rünström, J.*, Protoplasma, *10*, 106 (1930).
- (33) *Schmitt, F. O., Skow, R. K., Bilinsky, B. M.*, Proc. Soc. Exptl. Biol. Med., *34*, 397 (1936).
- (34) *Schmitt, F. O., Schmitt, O. R. A.*, Am. J. Physiol., *97*, 302 (1931).
- (35) *Sen, K. C.*, Biochem. J., *25*, 849 (1931).
- (36) *Stannard, J. N.*, Am. J. Physiol., *126*, 196 (1939); Symposia on Quantitative Biology, *7*, 394 (1939).
- (37) *Stannard, J. N., Horecker, B. L.*, J. Biol. Chem., *172*, 589 (1948).
- (38) *Stoppani, A. O. M.*, Enzymologia (1948) (en prensa).
- (39) *Stotz, E., Sidwell, A. E., Hogness, T. R.*, J. Biol. Chem., *124*, 733 (1938).
- (40) *Stotz, E., Altschul, A. M., Hogness, T. R.*, J. Biol. Chem., *124*, 745 (1938).
- (41) *Theorell, H., Agner, K.*, Arkiv Kemi Mineral. Geol., *A16*, N° 7 (1943).

- (42) *Theorell, H.*, Arkiv Kemi Mineral. Geol., *416*, N° 3 (1943).
- (43) *Theorell, H.*, Advances in Enzymology, *7*, 265 (1947).
- (44) *Warburg, O.*, Biochem. Z., *119*, 134 (1921).
- (45) *Warburg, O.*, Biochem. Z., *189*, 354 (1927).
- (46) *Winzler, J. J.*, J. Cellular Comp. Physiol., *21*, 229 (1943).
- (47) *Zeile, K., Hellström, H.*, Z. Physiol. Chem., *192*, 171 (1930).

S U M M A R Y

Spectroscopic and catalytic properties of heart muscle, liver, and kidney cytochrome oxidase systems, have been comparatively studied. Liver cytochrome oxidase, can be obtained practically free from cytochrome *c*. Liver cytochrome b_1 , has a strong absorption band at 555 $m\mu$ and like kidney's b_1 , is not reduced by succinate unless cytochrome *c* will be present. The catalytic properties of b_1 are small, as a purified liver cytochrome oxidase preparation cannot oxidize at a measurable rate *p*-phenylenediamine without added *c*. The dissociation constant K_m of the liver cytochrome oxidase-cytochrome *c* complex, is at 38° $4,80 \pm 0,92 \cdot 10^{-6}$ M/l. Cyanides inhibit cytochrome oxidase combining one molecule of the *non dissociated* acid with one enzyme active group, being the dissociation constant K_i , $6,3 \pm 0,41 \cdot 10^{-6}$ Mol/l, near the values found for other cyanogen-hemoproteins compounds like peroxidase, etc. Nitriles (propionic and isovaleric), inhibit the cytochrome oxidase combining one molecule of inhibitor with one enzyme active group, being the complexes dissociation constants, $5,9 \pm 0,25 \cdot 10^{-4}$ M/l (propionitrile) and $2,3 \pm 0,16 \cdot 10^{-2}$ M/l (isovaleric nitrile).

I N D I C E

	<i>Pág.</i>
CICARDO VICENTE H. — Liberación de Histamina por los Tejidos Durante el "Shock" por Transfusión de Sangre Incompatible	11
CARRATALA ROGELIO. — Intoxicación por Salicilatos y Derivados	23
CARRI ENRIQUE LUIS. — Amebiasis Intestinal y Alergias Respiratorias	43
GARCÍA OLIVERA MIGUEL A. — Obligaciones de los Mayores Frente al Derecho de los Menores	61
NEGRETE DANIEL H. — Alergia Tuberculosa. Nuevo Concepto Sobre su Etiopatogenia	75
MARTÍNEZ DIEGO J. J. — La Presión Venosa. Su Importancia en la Patología Médica	89
VOTTA ENRIQUE A. — Mieloplaxoma Poliquístico del Peroné	107
STOPPANI ANDRÉS O. M. — Mecanismo de la Inhibición de la Citocromo Oxidasa por el Cianhídrico	127

