

REVISTA

DE LA

FACULTAD DE MEDICINA

VOLUMEN 28

JULIO - SEPTIEMBRE

7 -- 9

Director: RAUL PAREDES MANRIQUE, Decano de la Facultad.

Jefe de Redacción: Andrés Soriano Lleras.

Administrador: Rosalba Cufiño.

COMITE EDITORIAL:

Histología y Embriología, Ramiro Delgado García. **Biología**, Ernesto Osorno Mesa. **Farmacología**, Enrique Núñez Olarte. **Química Biológica**, Januario Galindo. **Física**, Carlos Federici Casa. **Microbiología e Inmunología**, Andrés Soriano Lleras. **Parasitología**, Augusto Corredor Arjona. **Higiene y Salud Pública**, Alberto Albornoz Plata. **Patología**, Guillermo León Restrepo Isaza. **Medicina Legal**, Guillermo Sarmiento López. **Medicina**, Luis Guillermo Forero Nougés. **Clínica Psiquiátrica**, Humberto Roselli. **Obstetricia y Ginecología**, Guillermo López Escobar. **Cirugía**, Ernesto Andrade Valderrama. **Ortopedia y Traumatología**, Roberto Arango Sanín. **Tuberculosis**, Miguel Ignacio Tovar Acosta. **Clínica Urológica**, Pablo Gómez Martínez. **Pediatría**, Calixto Torres Umaña. **Radiología**, Alberto Mejía. **Laboratorio Clínico**, César Mendoza.

Dirección: Facultad de Medicina. Ciudad Universitaria. Bogotá. Apartado Nacional N° 40

Tarifa postal reducida. Licencia N° 238 del Ministerio de Comunicaciones.

INDICE

| | Páginas |
|---|---------|
| Modalidades Depresivas en las Reacciones Psiconeuróticas y Psicóticas. Por Carlos A. Leór. (*) | 75 |
| Confirmación Anatómica de Lesiones Estereotáxicas en Ganglios Basales en el Tratamiento de los Síndromes Estrio-palidales Por Jaime Gómez-González (*), Edgard Triana-Aguilar (**), Santiago Triana-Cortés (***) | 87 |
| Estudios inmuno-hematológicos entre los indios Lloroes. Por Andrés Soriano-Lleras (*) y Ramiro Martínez-Silva (**) | 101 |
| Aspectos Bioquímicos y Farmacológicos de la Nialamida y su comparación con otros agentes inhibidores de la Monomino-Oxidasa (A. M. O.). Por Enrique Núñez-Olarte (*) | 107 |
| Respuesta Inmunológica en Conejos a la Infección Experimental con Gérmenes del Género Aeromonas. Por Ramiro Martínez Silva (*), y Andrés Soriano Lleras (**) | 115 |

REVISTA

DE LA

FACULTAD DE MEDICINA

VOLUMEN 28

JULIO - SEPTIEMBRE

7 -- 9

Modalidades Depresivas en las Reacciones Psiconeuróticas y Psicóticas

Por

CARLOS A. LEON (*)

La depresión, como hecho clínico, presenta para su estudio las dificultades inherentes a todo proceso psicológico variable en sus manifestaciones y complejo en su estructura.

Si queremos lograr una adecuada noción de este evento, deberíamos mirarlo con suficiente amplitud de enfoque, situándonos en lo posible en diferentes niveles y adoptando diversos puntos de vista. Solamente con una visión amplia, de alcance panorámico, lograremos percibir en forma cabal su ubicación y relaciones; en tanto que la congruencia o incongruencia de los hallazgos que ofrezca el examen del fenómeno desde planos distintos, nos informará sobre la validez de nuestras apreciaciones acerca de su naturaleza y significado.

Las observaciones unilaterales, si bien destacan un aspecto particular del hecho y aclaran determinadas áreas de su intrincada organización, tienden, sin embargo, a descuidar lo tocante a sus relaciones y significación general, cayendo a menudo en el dogmatismo ante la imposibilidad de sostener su valor en el campo clínico o experimental.

En el terreno de las experiencias, como en el de las ideas, se destaca por lo tanto, la necesidad de una labor sintética, de integración, que

agrupe los hallazgos aislados bajo categorías coordinables, analice sus propiedades y formule sus principios generales a través de un cuerpo de doctrina cuya suficiencia no baste solamente para explicar lo descubierto, sino también para señalar el camino de investigaciones futuras.

La "teoría adaptativa" de Rado (36, 37), al situar el fenómeno psicológico en un contexto biológico, cumple a cabalidad con las condiciones señaladas, pues a más de ampliar el ámbito de observación, examina el hecho en sus relaciones naturales e integra en forma armónica las polaridades de la experiencia, señalando así la ruta hacia "una ciencia unificada de la conducta humana" (38). La concepción de esta nueva disciplina fundada sobre las bases de una "psicodinámica fisiológica", ofrece de verdad una perspectiva extremadamente rica en amplitud y profundidad para el estudio clínico o investigativo.

Utilizando como punto de referencia fundamental la concepción de Rado, nos proponemos esbozar en este ensayo una hipótesis de trabajo que ofrezca una visión esquemática general del fenómeno depresivo, al contemplarlo en sus aspectos psicodinámico, biológico y genético, coordinando para ello los descubrimientos de notables investigadores en estos campos.

La conveniencia de emplear un enfoque multidisciplinario para el estu-

* Jefe del Departamento de psiquiatría. Facultad de Medicina de la Universidad del Valle, (Cali-Colombia).

dio de la depresión, fué ya vislumbrada por Freud mismo (13), al preguntarse si ciertas formas de melancolía no podrían deberse a la acción de "toxinas" y al mencionar que la ambivalencia del melancólico en su relación con objetos, puede ser constitucional.

A la observación clínica se presenta la depresión como un proceso estrechamente relacionado con la angustia; Abraham así lo reconoce explícitamente en su trabajo original,

(1) pues inicia su exposición señalando la frecuente coexistencia o alternancia de dichos estados, y luego establece un paralelismo entre angustia y miedo y también entre melancolía y pena. Rado las interpreta como formas particulares de "descontrol de la conducta de emergencia" (37, 38), entendiéndolo como emergencia (37) toda situación crítica que coloca al organismo en una posición de peligro inminente, del cual tiene que defenderse con actividades destinadas a la prevención y reparación del posible daño y que en conjunto constituirían la "conducta de emergencia" (38).

La base de estas observaciones descansa en el brillante trabajo de Cannon (7, 8), sobre los cambios fisiológicos indispensables para la adaptación a estímulos ambientales y de las reacciones especiales, de posible raigambre filogenética (7), que se operan en los estados de miedo, ira y dolor.

El modelo clásico de la reacción lucha-escape, descrito por Cannon (8), se ha utilizado extensamente como patrón fisiológico de la angustia; pero Funkenstein (14), se pronuncia en contra de esta actitud y cree que el cuadro depresivo se ajusta mejor que el angustioso a los hallazgos fisiológicos de Cannon, basándose para ello en estudios experimentales clínico-farmacológicos.

Si la angustia y la depresión pueden confundirse de tal manera, suponemos que son fenómenos íntimamente ligados entre sí, no sólo en el plano clínico sino también en el substratum fisiológico. Postulamos por lo tanto, que la depresión es un proceso cuya naturaleza dinámica sería básicamente asimilable a la de la angustia, con la característica común de ser reacciones de emergencia, en el sentido de que aparecen como respuesta a una situación crítica, amenazante para el organismo.

Para analizar las características diferenciales de estas dos entidades, convendría examinarlas por lo menos en sus aspectos psicodinámico y bioquímico-fisiológico.

Empleamos el término "aspecto psicodinámico" para designar, como lo

hace Rado, (38) la porción "comunicable" de la actividad nerviosa cerebral, junto con la pequeña fracción de lo "no comunicable", capaz de inferirse por el contexto asociativo, (como lo hace el psicoanálisis).

En el plano psicodinámico, la diferencia consistiría en el modo como el organismo en una posición de peligro amenaza en un momento dado y en su interpretación subsiguiente, hecha sobre la base de experiencias pasadas y de las condiciones actuales.

En el caso de la angustia, la situación se percibiría como una AMENAZA A LA INTEGRIDAD DEL YO en sus aspectos físico o mental o en ambos, lo que originaría - entre otros temores de mutilación corporal, contaminación, desintegración, pérdida de control, desprestigio, enfermedad (aguda) y muerte (inminente).

En el caso de la depresión, el peligro entrañaría una AMENAZA A LA SUBSISTENCIA INDIVIDUAL, originando así temores de abandono, desvalimiento, aniquilación, privación, pérdida o alineación de afecto, depauperación, enfermedad (consuntiva) y muerte (por inanición).

Como quiera que la situación amenazante lleva implícitas todas las posibles combinaciones de estas dos formas de peligro, la respuesta sintomática será forzosamente de tipo mixto, aunque orientada en determinada dirección, de acuerdo al predominio de uno u otro de los factores. Esto no excluye, sin embargo, la posibilidad de formas puras, en las que la supremacía de uno de los elementos fuese absoluta.

Si bien el tipo mixto o alternado de angustia y depresión ocurre con singular frecuencia en la observación clínica directa, (1, 16, 20, 28, 39) o en el curso de psicoterapia (41), farmacoterapia (11, 39, 41) o electroterapia (3), debemos postular por lo menos la posibilidad de existencia de una variedad depresiva pura, mejor caracterizada como "DEPRESION FLOTANTE LIBRE" y enteramente equiparable a su homóloga: La "ANGUSTIA FLOTANTE LIBRE".

La alternación de sintomatología depresiva y angustiosa se ha explicado en términos de alteración del equilibrio psicodinámico (11, 41), o de los procesos neurofisiológicos subyacentes.

Antes de entrar a definir el mecanismo intrínseco de la depresión, conviene detenernos a considerar las características generales del evento precipitante, pues parece que existe una importante diferencia con la angustia en este punto; en efecto, mientras en ésta la situación amenazante comporta a menudo un HECHO A

PUNTO DE SUCEDERSE, y frente al cual el individuo mantiene una actitud de tensa y temerosa expectativa, en el caso de la depresión se trata de **UN HECHO YA CONSUMADO** -en realidad o fantasía- que el individuo lamenta en forma desvalida y desesperada.

Las formulaciones psicodinámicas de la depresión, desarrollándose en torno al modelo psicoanalítico original propuesto por Abraham y Freud (1, 2, 13), adoptan numerosas variantes y destacan aspectos sobresalientes del fenómeno; pero es el trabajo de Rado (35, 36, 38), el que logra interpretarlo con mayor efectividad en su naturaleza íntima, mostrar su raigambre biológica y exponer su sentido económico. Por lo demás, reconoce la influencia de un elemento genético y habla de "fenotipos patogénicos" (36) quienes son el resultado de la interacción del genotipo (depresivo), con el ambiente". De acuerdo a su formulación (36, 38), el paciente experimenta en realidad o en fantasía la pérdida de un ser querido y la concibe en términos de una grave amenaza a su subsistencia. La reacción emocional ante esta pérdida es abrumadora y ofrece un serio peligro a su capacidad para adaptarse; se siente condenado a la inanición y responde solicitando ayuda en forma desesperada. Sin embargo, el cuadro se complica por sentimientos de rabia contra quien lo abandonó y temor culpable de ser acaso el propio causante de esta deserción. En la fase inicial del episodio, la rabia es de tipo "coercitivo", se dirige contra el desertor y trata de forzarlo a que vuelva junto a sí; pero bien pronto el temor culpable y el arrepentimiento que éste origina, dominan el cuadro: El paciente busca expiar su culpa con sometimiento y recuperar así los elementos perdidos indispensables para su subsistencia; la rabia coercitiva retrocede y se vuelve contra él mismo e incrementa con su vehemencia la severidad de los autoreproches y autocastigos; en casos graves, puede aún llegar al suicidio como subterfugio máximo, bajo la concepción ilusoria de ganar con este sacrificio la reconciliación final.

El estado de retardo psicomotor característico del proceso depresivo, se explicaría por la acción inhibitoria combinada del dolor y el temor culpable (36).

El punto de vista psicodinámico, destaca la singular importancia de las relaciones materno-infantiles en épocas tempranas del desarrollo, pues el patrón depresivo se estructura sobre el prototipo del niño abandonado

por su madre, llamándola desesperadamente en medio de llanto y aflicción.

Se han descrito como rasgos caracterológicos en los depresivos: Una exagerada dependencia, intensas demandas de satisfacción, intolerancia a la frustración (2), ambivalencia (13), egoísmo exclusivista (19), inseguridad, narcisismo; pero talvez el más significativo de todos ellos es la **ORALIDAD**; las fantasías de tipo canibalístico, (2, 13), la importancia de los dientes como órganos de expresión de la rabia coercitiva, (36), el ayuno como forma de expiación (36), aportan evidencia en este sentido. Los recientes trabajos de varios investigadores sobre los efectos psicológicos del hambre y la privación, son el de tal importancia que bien merecen cita especial; además, como exploran fenómenos en una área de transición entre lo psicodinámico y lo bioquímico-fisiológico, este es un punto adecuado para hacerlo:

Frank (12), habla del patrón depresión-elación que aparece cuando las funciones metabólicas básicas se mantienen en condiciones precarias o están amenazadas por un peligro real o imaginario". Establece comparaciones de este fenómeno con los cambios que experimentan los animales hibernantes, como posible respuesta a la disminución de recursos alimenticios. Merloo (33), afirma que "depresión, angustia o sentimientos de culpa, son a veces los únicos síntomas de inanición", sin que exista hambre como tal. En las experiencias de Keys (27), se describen manifestaciones depresivas como respuesta a condiciones experimentales de ayuno prolongado. Bruch (4), establece correlaciones clínicas entre las crisis depresivas ligadas a privación en la infancia y las que aparecen en el adulto como respuesta a conflictos emocionales inmediatos particularmente la pérdida de un objeto amoroso, o por algún disturbio fisiológico que cause trastornos del metabolismo.

Pasemos ahora al terreno bioquímico y neurofisiológico en busca de elementos probatorios y explicatorios para los fenómenos observados en el campo psicodinámico. La observación clínica nos muestra cómo la depresión se acompaña de procesos somáticos correlativos, en forma semejante a lo descrito en la angustia (22). Estos procesos corresponden por naturaleza a maniobras preparatorias para la acción de emergencia, estructuradas a menudo en patrones individuales, derivados de las experiencias tempranas del sujeto. La conducta adaptativa de un individuo depende según Gerard (18), de los mecanis-

mos innatos o aprendidos que su organismo ofrezca como respuesta tendiente a eliminar los disturbios ambientales que afectan el equilibrio placer-dolor. Estos mecanismos son en su mayoría inconscientes y corresponderían a la función descrita por Rado en el plano sicodinámico como "regulación hedónica" y a su entidad particular, la "barrera del dolor" (38).

Es posible demostrar la función adaptativa de varios desórdenes fisiológicos presentes en la depresión: (30A) insomnio, anorexia, constipación y tensión motriz son de esperarse en un individuo movilizado a un estado de alerta por los peligros de un ambiente hostil o amenazante. A su vez, fenómenos relacionados con lo trastornos descritos, tales como disminución de la secreción parotídea, disminución del tono y la peristalsis intestinal así como también el insomnio, podrían explicarse (15) por la excesiva producción de adrenalina. El análisis de la respuesta individual frente a estímulos farmacológicos llevó a Funkenstein (14 15), a postular que las depresiones están asociadas con excesiva secreción de adrenalina y que la dirección de la rabia es la variable psicológica más importante que acompaña a la respuesta fisiológica, pues en individuos que orientan su rabia contra sí mismos (intrapunitivos) se presenta un patrón adrenalínico y en los que la orientan contra el ambiente ("extrapunitivos") un patrón nor-adrenalínico. Los hallazgos sugieren que en cuadros depresivos existe hipersecreción de adrenalina o una sustancia homóloga y en cuadros angustiosos hipersecreción de noradrenalina o una sustancia homóloga. Gerard (18) corrobora este dato al afirmar que si las emergencias son severas, se asocian con activación de la médula suprarrenal, produciendo adrenalina o noradrenalina y añade que es interesante notar cómo estos agentes guardan relaciones íntimas, cuantitativas, con los niveles de conciencia. Sobre la base de estas observaciones se puede especular acerca de las causas para la presentación mixta o alternada de cuadros depresivos y angustiosos, máxime si consideramos (15) que las respuestas autonómicas se estructuran a niveles primitivos filogenéticamente antiguos del cerebro, los cuales no pueden discriminar sobre la naturaleza del peligro que encaran.

Sutherland (44), estudiando la secreción parotídea condicionada, encuentra secreción media de alto nivel en la angustia y de bajo nivel en la depresión; postula que la angustia parece corresponder a "irritación" en la terminología reflexoló-

gica, en contraste con la depresión que se asemeja mucho a la "inhibición central"; el asocio de irritación e inhibición, correspondería a la combinación angustioso-depresiva.

Lo anterior se relaciona con el trabajo de Alexander (3), quien describe el cambio de la depresión en angustia y la subsiguiente reversión del fenómeno, en forma controlada, predecible y capaz de repetirse, por el uso de electroshock y electroestimulación alternados; esto lo lleva a postular que la depresión parece ser una "reacción paradójica en el sentido pavloviano", puesto que se trata de un estado de profunda inhibición inducido por excesiva excitación.

Bykov (6) define este tipo de "inhibición protectora", "ultramaximal" o "transmarginal", como un fenómeno que aparece cuando la magnitud de la estimulación excede la capacidad de trabajo de las células afectadas y puede considerarse como una medida fisiológica en la lucha contra influencias dañinas, pues evita el agotamiento y destrucción celulares; pero, si continúa por un tiempo largo, la inhibición en sí puede volverse patológica. En células patológicas aún estímulos de intensidad usual pueden evocar una inhibición ultramaximal.

En este punto cabe detenerse a meditar sobre el valor de tal concepto para explicarnos la predisposición depresiva si la relacionamos con la noción de Gellhorn (17), de que "no hay pensamiento alterado sin una molécula alterada" y de que las experiencias pasadas deben conservarse representadas por alguna huella material... Ciertamente, toda la concepción psicoanalítica del gran valor dinámico de las experiencias infantiles y del poder patógeno de los traumas tempranos, cobra nuevas dimensiones de solidez y profundidad, si la miramos desde estas bases.

Respecto al interrogante de cuáles serían las estructuras nerviosas encargadas de mediar la respuesta depresiva, existe el acuerdo general de localizarlas en el diencefalo (9, 17, 18, 28, 34), como resultado de numerosos trabajos clínicos y experimentales en la fisiología de las emociones.

Papez (34), considera al hipotálamo como un sistema guardián de las necesidades biológicas básicas del individuo; sus núcleos atienden las demandas nutritivas, sexuales, de trabajo, del "stress" y las exigencias emocionales.

Cobb (9), afirma que la respuesta emotiva probablemente no se completa sino al activarse por lo menos tres circuitos reverberantes, descritos así: 1º—Haces espinotalámico y bulbotalámico — hipotálamo — tálamo — cin-

gulo 2º— Hipocampo — hipotálamo — tálamo — neocortex. 3º— Amígdala—estría terminal — hipotálamo — tálamo— corteza. Como circuito adicional, funcionaria el hipotálamo obrando por medio de hormonas o estímulos nerviosos sobre el sistema endocrino, vía hipófisis — suprarrenal — circulación cerebral. Estos sistemas proveen el substratum de emoción sostenida sobre el cual opera la porción neo-cortical, más altamente integrada. Desde el punto de vista psicológico, la emoción consta, según Cobb, de tres elementos. 1) el "sentimiento privado" que el individuo percibe a través de un proceso de interpretación simbólica, 2) el intrincado conjunto de cambios y alteraciones internas que acontecen en nervios, vísceras, glándulas y músculos constituyendo un estado de "conmoción interna" y 3), la expresión abierta de la emoción. Cómo ésta, a su vez, causa cambios en el ambiente, registrados por los órganos de los sentidos se establece una nueva fuente de estímulos que influencia el "sentimiento privado", con un refuerzo adicional. Así pues, tanto desde el punto de vista neurológico como del psicológico, las emociones dependen de sistemas de realimentación ("feedback") con circuitos reverberantes.

Las investigaciones reflexológicas (5) destacan la importancia de los estímulos interoceptivos como medios para influir sobre los procesos cerebrales, de manera particular, en el mantenimiento de un estado "tónico" de la corteza. De acuerdo con esto, la permanente estimulación de la corteza por el estado variable de las vísceras y sus aparatos receptores, produciría junto con los estímulos exteroceptivos un nivel de "tono cortical". Sin embargo, sabemos que antes de llegar a la corteza, los estímulos interoceptivos confluyen en la formación reticular (34) de donde pasan al tálamo. Como el sistema reticular recibe a su vez fibras descendentes de la corteza, podemos decir que se constituye de esta manera en un modulador de la actividad sensorial y motriz periférica y del estado de conciencia.

Según Gellhorn (17) existen niveles de emoción, como existen niveles de conciencia y las dos funciones están relacionadas, aunque distan mucho de ser idénticas. Las descargas retículo -hipotálamo- corticales, constituirían un fondo adecuado para que puedan efectuarse las funciones emocionales específicas gracias a una integración de la actividad hipotálamo cortical. El hipotálamo coordina descargas autonómicas y somáticas y es responsable, por medio de impulsos

hipotalámico- corticales, de las modificaciones de la percepción y de procesos mentales elevados, como el juicio. Es muy importante saber que el hipotálamo puede ser activado reflejamente y también desde áreas de proyección sensorial en la corteza, o desde aquellas áreas corticales que intervienen en la memoria.

Después de una revisión, aunque sea somera, de los conceptos bioquímicos y neurofisiológicos que explicarían el proceso depresivo, se advierte inmediatamente la necesidad de una síntesis armónica con las nociones psicodinámicas; el análisis objetivo de unos y otras nos revela su perfecta congruencia cuando las bases críticas se fundamentan en la observación racional. No hay razón válida (42) para que los psiquiatras se suscriban a escuelas de pensamiento dinámico opuestas a las organicistas. El psiquiatra debe concebir las entidades psicológicas (42) simultáneamente como abstracciones y patrones neurales y ante todo, recordar con Cobb (9), que ninguna persona con un punto de vista unilateral, puede explicar el fenómeno total de las emociones.

Por lo tanto, debemos reconocer en el proceso depresivo un elemento operante en el plano psicodinámico, que corresponde a la percepción del estímulo precipitante, a su interpretación simbólica y a la percepción de los cambios del estado funcional orgánico producidos por la intervención de otro elemento que opera en el plano fisiológico y consiste en la activación de circuitos neurales y neuro hormonales, cuya función es la de elaborar respuestas defensivas frente a una situación de alarma, de acuerdo con un patrón estructurado filogenéticamente (4, 12). Sobra añadir que los elementos se complementan por interacción recíproca.

Si bien en el modelo que antecede, iniciamos el evento depresivo a partir de la percepción del estímulo precipitante, se comprende que alteraciones de diferente naturaleza en la estructura o el funcionamiento de los elementos, pueden actuar como causa suficiente para desencadenar una respuesta patológica e instalar por lo tanto dicho proceso.

Naturalmente esto nos lleva a enfocar el problema de las depresiones "endógenas" y debemos hacer algunas consideraciones sobre este punto. Abraham (2) y Freud (13), mencionan la existencia de posibles factores "constitucionales" en la psicosis maníaco depresiva; el primero, en conexión con la oralidad y el segundo, con la ambivalencia. Rado (38) habla de "fenotipos patógenos", en quienes la aparición de rasgos depresivos pue-

de basarse en la presencia de factores predisponentes en sus genotipos; postula además, que en casos de depresión sin causa aparente, la supuesta pérdida precipitante puede ser sólo una tentativa de racionalizar la reacción patológica experimentada por el individuo. Debemos cuidarnos, sin embargo, de llamar "endógenos" a todos los casos de depresión cuya causa precipitante no se manifieste en forma obvia. Garmany (16), encontró que sólo el 20% de una serie de casos diagnosticados como depresión "endógena" no presentaban causa precipitante.

Las investigaciones realizadas por Kallman (25, 26) en familias de maniaco-depresivos, señalan la presencia de un gene dominante transmitido directamente por un padre a la mitad de su prole y que no es ligado al sexo ni se expresa consistentemente. Se trata pues, de un caso de dominancia autosómica simple, con penetración incompleta. Del efecto mutante de este gene dominante único, depende la capacidad cíclica de exceder el margen normal de respuestas emocionales con alteraciones extremas pero autolimitadas. Se postula, también, la existencia de un mecanismo regulador que protege la vida emocional del individuo de los extremos dañinos; elemento protector así mismo determinado hereditariamente por el efecto fisiológico del alelomorfo normal del gene mutante que produce la psicosis cíclica. El trabajo de Stenstedt (43) sobre melancolía involutiva, muestra un riesgo de morbilidad correspondiente al doble del de la población general en los familiares de los pacientes estudiados.

Luego de analizar en forma sucinta las modalidades del fenómeno depresivo en su contexto psicodinámico, bioquímico-fisiológico y genético, trataremos a continuación de examinarlas en el campo clínico, observando sus vicisitudes en las reacciones psico-neuróticas y psicóticas.

(Empleamos el término "reacción" en el sentido que le da el Manual Diagnóstico y Estadístico de la Asociación Psiquiátrica Americana) (48).

Si concebimos la depresión como una reacción de emergencia, su función biológica se traduciría en la elaboración y movilización de defensas frente a una situación amenazante para el organismo y vimos ya cómo las respuestas ocurren en los planos psicodinámico y bioquímico fisiológico. Estos son esfuerzos por establecer el equilibrio homeostático que se halla perturbado; pero la alteración homeostática en este caso, va seguida de una reintegración defectuosa del

proceso adaptativo (45) que dá como resultado la formación de síntomas.

La intensidad y riqueza sintomática, dependerán de varios factores, a saber: La naturaleza del estímulo amenazante y su interpretación por parte del organismo, la integridad estructural o funcional de los elementos nerviosos encargados de elaborar la respuesta, los recursos biológicos innatos o adquiridos con que cuente el organismo para sobrellevar la experiencia y el efecto que la conducta resultante produzca en el ambiente. Por lo demás, los síntomas depresivos son alterados, modificados o influidos por síntomas de otros trastornos, cuando ocurren en conjunción (24).

Las respuestas que aparecen en el campo psicodinámico constituyen el sistema de defensas psíquicas frente a la emergencia y actúan sobre un fondo interpretativo, a cuya formación contribuye en gran parte, la percepción de los cambios del funcionamiento orgánico.

Siguiendo el mismo criterio usado para el estudio de los mecanismos que intervienen en su formación, dividiremos los síntomas depresivos en dos grupos generales: los que se manifiestan predominantemente en el plano psíquico y los que aparecen en el plano somático. Los primeros representarán la respuesta psicodinámica y los segundos la bioquímico-fisiológica.

En el primer grupo tenemos: efecto depresivo propiamente dicho: tristeza, melancolía, apatía, pesadumbre, descenso en la autoestimación, auto-acusaciones, auto-reproche, ideas de culpa, depauperación y minusvalía; obsesiones, fobias, sueños y fantasías terroríficos; sensación de desvalimiento, desesperanza, ideas de suicidio, temor a enloquecer despersonalización, desrealización, ideas delirantes y alucinaciones.

En el segundo grupo: fatiga, adinamia, atonía, retardo motor, anorexia, insomnio, pérdida de peso; algias musculares mareo, vértigo, visión borrosa, tinnitus, sabor amargo en la boca, prurito anal, vulvar, o generalizado, trastornos del ritmo cardíaco, extremidades frías, hippus, sequedad en la boca, pilorospasmo, constipación, meteorismo, impotencia sexual, frigidez, amenorrea, parestias de varias clases.

Todas las combinaciones posibles de estos síntomas pueden aparecer en los cuadros clínicos, reforzándose mutuamente u organizándose uno a partir de otro. Síntomas típicamente representativos de una interacción recíproca de los planos (psicodinámico y fisiológico), serían la hipocondriasis

las distorsiones de la imagen corporal y los disturbios en la apreciación del tiempo.

No todas las depresiones se manifiestan con falta de energía (32) ni en todas predomina el afecto depresivo propiamente dicho; más bien la apatía, la inercia o la angustia severa, como sucede en los agitados (39).

La hipocondriasis en ciertos casos domina el cuadro de tal manera, que opaca todos los otros síntomas. Las auto-acusaciones, la despersonalización, los impulsos suicidas pueden también adquirir carácter sobresaliente. Lo mismo podemos decir de manifestaciones somáticas de varias clases, organizadas a veces en síndromes o entidades nosológicas (21, 40), acompañadas o no de hipocondriasis y a menudo sin evidenciar ninguna de las reacciones psicológicas usuales del duelo (21).

La respuesta psíquica al estado de emergencia, varía de persona a persona (28) con rasgos individuales propios. El uso de mecanismos de defensa ALTERNATIVOS, para afrontar una situación de alarma, no justifica el empleo del término "equivalentes depresivos" para designarlos: esta expresión debería abolirse (29) porque sugiere una noción errónea de la naturaleza dinámica del proceso. Si no usamos la denominación "equivalentes angustiosos" para referirnos a fenómenos fóbicos, conversivos o disociativos, por ejemplo, tampoco estamos autorizados a llamar a la hipocondriasis un equivalente depresivo.

Igualmente equivoco es el término "depresión subyacente", en especial cuando se lo usa para explicar la dinámica de los estados maniacos. Un análisis racional (29) de esta noción revela sus profundas incongruencias, pues implicaría la coexistencia de dos procesos psicodinámicos y fisiológicos opuestos, actuando simultáneamente a diferentes niveles.

En cuanto al comportamiento del fenómeno depresivo en las reacciones psiconeuróticas y psicóticas (48). Rado (35) señala que en una psicosis depresiva, el proceso patológico consume casi por completo el yo del melancólico, destruyendo las funciones que lo relacionan con la realidad; mientras que en una neurosis, el proceso opera sobre un yo alterado pero más o menos intacto.

La conservación o abolición del contacto con la realidad, constituye el elemento más importante como criterio diagnóstico para diferenciar entre psicosis y neurosis depresivas (48); sin embargo, no siempre es posible aplicarlo en la práctica clínica corriente y muchos autores (20, 28, 30B, 31, 39, 47) están de acuerdo sobre las

graves dificultades que plantea el diagnóstico diferencial de los estados depresivos.

Una proporción considerable de psicosis orgánicas de la edad media y avanzada, tienen características depresivas y en estos casos, la respuesta parece depender del tipo de personalidad (47). Bajo dichas condiciones, el cuadro clínico puede explicarse por dos causas separadas e independientes (10): Los cambios fisiopatológicos que producen disturbios de la función cerebral y el factor psicodinámico, que determina el área de preocupación del paciente y las peculiaridades de los síntomas. El estudio de la adaptación previa individual es sumamente importante así como también el de los antecedentes hereditarios.

En cuanto a las psicosis sin cambios estructurales conocidos, existe la posibilidad de que un intenso disturbio emocional, pueda producir las condiciones necesarias para su aparición. (10). Cuando los sistemas retículo- diencefálicos están alterados en su función, habrá una disminución en el estado de alerta y el paciente experimentará obnubilación de la conciencia (28) (y por lo tanto, pérdida del contacto con la realidad). Esta obnubilación de la conciencia actuaría como un "catalizador del proceso psicótico" (39).

La importancia de establecer una diferenciación precisa y neta entre fenómenos neuróticos y psicóticos puede tener interés académico, pero es mucho más decisivo para el cabal entendimiento de los procesos mentales, considerarlos como entidades dinámicas sometidas a continuos cambios, en función de factores del propio organismo y del ambiente social, los cuales también son inestables y cambiantes (10). Para Massermann (31), en cierto sentido, todas las psiconeurosis y psicosis son mezcladas, pero la relativa preeminencia de unos cuantos patrones, puede justificar un diagnóstico clínicamente significativo. Deberíamos interesarnos más en un análisis dinámico de la naturaleza cualitativa, la polaridad de los vectores de dirección y el balance cuantitativo de las fuerzas motivantes y defensivas, tal como aparecen en nuestros pacientes en la práctica diaria (30B).

Apoyándonos en las nociones expuestas, podríamos esquematizar las características del proceso depresivo, que aparece en ausencia de cambios estructurales reconocibles, de la siguiente manera: Cuando el evento transcurre bajo condiciones que permitan al individuo mantener su capacidad integrativa y adaptativa dentro de límites compatibles con una eva-

luación de la realidad por lo menos aceptable, la sintomatología se encuadra en un patrón neurótico. Mas cuando la severidad de la amenaza es extrema o los recursos adaptativos individuales muy pobres, bien sea por causas genéticas o por debilitamiento en el curso del desarrollo, el proceso pierde completamente su valor adaptativo, las respuestas son desorganizadas y aberrantes y como resultado de nuevas tentativas de reintegración a niveles psicodinámicos más

bajos, se altera marcadamente el sentido de la realidad y aparecen las manifestaciones psicóticas.

Debe entenderse, sin embargo, que las dos posibilidades no son mutuamente excluyentes, sino que por el contrario, confluyen en una extensa zona marginal de contornos vagos donde se alberga gran número de entidades con características duales muy difíciles de definir.

CONCLUSIONES

- 1º—Es necesario estudiar el proceso depresivo con un enfoque amplio y desde varios puntos de vista, si queremos entender a cabalidad su naturaleza, significado y funciones.
- 2º—Los hallazgos de la psicodinámica son enteramente congruentes con los de la Neurofisiología y Bioquímica, cuando se obtienen por el empleo de una metodología racional.
- 3º—Depresión y angustia son básicamente equiparables, en cuanto representan los esfuerzos adaptativos del organismo para afrontar una situación de alarma. Su diferencia específica consiste en la interpretación del evento, como un peligro que amenaza la subsistencia en el caso de la depresión, y la integridad, en el caso de la angustia.
- 4º—En las manifestaciones depresivas, se aprecia una notable interacción de los planos psicodinámico y fi-

siológico, tanto en la formación de síntomas, como en su mantenimiento y modificaciones subsiguientes.

- 5º—Si las condiciones en que transcurre el proceso depresivo no originan un disturbio demasiado grave el criterio de realidad no se altera y el cuadro clínico es compatible con el de una neurosis; pero cuando los recursos adaptativos individuales son muy pobres o la situación amenazante excesivamente severa, las tentativas fallidas de reintegración exigen una ruptura del contacto con la realidad y aparecen manifestaciones psicóticas.
- 6º—Es más importante lograr una adecuada noción de la dinámica del proceso depresivo y sus implicaciones pronósticas y terapéuticas en un caso dado, que tratar de encuadrarlo rigurosamente dentro de categorías diagnósticas estereotipadas.

SUMARIO

La depresión como hecho clínico complejo, necesita para su adecuado estudio un enfoque multidisciplinario que abarque por lo menos los aspectos psicodinámico, neurofisiológico, bioquímico y genético. Al examinarse el fenómeno con este criterio, se concluye que la depresión es básicamente equiparable a la angustia en cuanto ambas constituyen una reacción de emergencia primaria del organismo frente a una situación amenazante, que se interpreta en el caso de la an-

gustia como un peligro para la integridad corporal o en el caso de la depresión para la subsistencia individual.

Como quiera que las situaciones vitales amenazantes comportan a menudo este doble peligro, el resultado más frecuente a la observación clínica, es la combinación de rasgos depresivos y angustiosos.

Una vez implantada la respuesta depresiva, como reacción de emergencia que es, moviliza las defensas del or-

ganismo y conduce en los planos bioquímico-fisiológico y psicodinámico a la formación de síntomas que son tentativos de colocar la situación amenazante bajo control. Si el contacto con la realidad no se pierde, la sintomatología se encuadra dentro de un patrón neurótico; pero, cuando la severidad de la amenaza es extrema o

los recursos adaptativos individuales muy pobres, el sentido de realidad se altera y sobreviene la crisis psicótica. Sin embargo, estas dos posibilidades no son mutuamente exclusivas sino que confluyen en una zona marginal de contornos vagos, con manifestaciones duales muy difíciles de definir.

SUMMARY

Depression as any complex clinical fact, needs to be adequately studied, multidisciplinary approach which should include at least the psychodynamic, neurophysiological, biochemical and genetic factors. Examining depression through this criteria, it can be postulated that both depression and anxiety are primary emergency reactions against situations that threaten the organism with danger to the body integrity in the case of anxiety and case of depression.

Since both threatening situations, carry in themselves that double danger, the most frequent finding in clinical practice is the combination of depressive and anxious features.

Once the depressive response appears, it mobilizes organismal defenses at the biochemical-physiological and psychodynamic levels as an attempt to cope with the emergency and put it under control. If contact with reality is preserved through the process, symptomatology operates within a neurotic pattern, but when the threatening situation is too severe or the adaptive ability of the individual too poor, the sense of reality succumbs and the psychotic crisis takes place. However, these two possibilities are not mutually exclusive and tend to converge in a broad borderline zone very difficult to define.

BIBLIOGRAFIA

1. ABRAHAM, Karl.- "Notes on the psychoanalytic investigation and treatment of Manic-depressive Insanity and allied condition" (1911) en "Collected papers of Karl Abraham". Basic Books Inc. New York 1954.
2. ABRAHAM, Karl.- "A Short Study of the development of the libido, viewed in the light of mental disorders (1924) en "Collected papers of Karl Abraham".
3. ALEXANDER, Leo.- "Therapeutic process in electroshock and the newer drug therapies". Psychopathological considerations. J. A. M. A. 162: 966, 1956.
4. BRUCH, Hilde.- "Psychopathology of hunger and appetite" en "Rado, Sandor y Daniels G. E." Changing concepts of Psychoanalytic Medicine". Grune and Stratton, New York 1956.
5. BYKOV, Konstantin.- "The cerebral cortex and the internal organs". Trad. y Edit. por Horsley-Gantt, W. Chemical Publishing Co. Inc., New York 1957.
6. BYKOV, Konstantin.- "Pavlovian contemporary psychiatry in the U. R. S. S.", Am. J. Psychiat 166: 203, 1959.
7. CANNON, Walter. "Bodily changes in pain, hunger, fear and rage". (2a. Ed. 1929). Charles T. Brandford Co., Boston 1953.
8. CANNON, Walter.- "The Wisdom of the Body". (2a. Ed. 1939) W. W. Norton and Co., Inc., New York 1939.

9. COBB, Stanley.- "Emotions and Clinical Medicine". W. W. Norton and Co., Inc., New York 1950.
10. EHRENTHEIL, Otto.- "The methodological importance of distinguishing two separate causal chains, which together produce the clinical picture of psychosis". *Am. J. Psychiat.* 115: 220, 1958.
11. FAUCETT, Robert L.- "Induced depressions: Pharmacologic effects". *Am. J. Psychiat.* 115: 247, 1958.
12. FRANK, Richard L.- "The organized adaptive aspect of the depression elation response" en Hock Paul H. Zubin J. eds: "Depression". Grune & Stratton, New York 1954.
13. FREUD, Sigmund.- "Mournig and melancholia" (1917). *Collected Papers*, Vol. IV pág. 152 Hogart Press, 1950.
14. FUNKENSTEIN, Daniel H. "Nor-epineprhine and epineprhine- like substances in psychotic and neurotic patents". *Am. J. Psychiat.* 108: 652, 1952.
15. FUNKENSTEIN, Daniel H. "Psychophysiologic studies of depressions: some experimental work" en Hock P. H. y Zubin J. eds.: "Depression". Grune and Stratton, New York 1954.
16. GARMANY, Gerald.- "Depressive states: their actiology and treatment". *Brit. Med. J.*: 341, 1958.
17. GELIHORN, Ernst.- "Physiological basis of emotion" (cap. 14 en "Physiological foundation of Neurology and Psychiatry". The University of Minnesota, Press, Minneapolis 1953.
18. GERARD, Ralph.- "Brain physiology: a basic science" en Rado, S. y Daniel G. E. eds: "Changing concepts in psychoanalytic Medicine". Grune and Stratton, Inc., New York 1956.
19. GIBSON, Robert y colaboradores. "On the dynamics of manic-depressive personality". *Am. J. Psychiat.* 115: 1101, 1959.
20. GOTTLIEB, Jacques and Garfield tournay.- "The depressive illnesses: their diagnosis and treatment".- *J. Chron. Dis.* 9: 234, 1959.
21. GREENE Jr., William A.- "Role of vicarious object in the adaptation to object loss". *Psychosom Med.* 20: 344, 1958.
22. GRINKER, Roy y colaboradores.- "A theoretical and experimental approach to problems of anxiety". *Arch. Neurol and Psychiat.* 76: 420, 1956.
23. HIMWICH, Harold y colaboradores.- "Drugs used in the treatment of depressions; (cap. 4) en Masserman Jules H.: "Biological Psychiatry". Grune & Stratton, New York, 1959.
24. HOCH, Paul H.- "Psychodynamics and Psychotherapy of Depressions". *Canad Psychiat, Assoc J. Suppl.* 4: S 24.
25. KALLMAN, Franz J.- "Genetic aspects of Psychoses" en "Biology of Mental Health and Disease". Paul B. Hoeber Inc., New York 1952.
26. KALLMAN, Franz J.- "Genetic Principles in Manic- depressive Psychosis" en Hoch Paul H. y Zubin Joseph: "Depression". Grune & Stratton, New York, 1954.
27. KEY, Ancel.- "Experimental Induction of Psychoneuroses by Starvation" en "Biology of Mental Health and Disease". Paul B. Hoeber Inc. New York, 1952.
28. KRAINES, S. H.- "Mental depressions and their treatment". MacMillan, New York, 1957.
29. LEWIN, Bertram.- "Some psychoanalytic ideas applied to elation and depression". *Am. J. Psychiat.* 115: 38 1959.
30. MASSERMAN, Jules H.- A) "Psychotic dynamisms". (cap. VI). B) "Psychoanalytical formulation of the psychosis". With special references to mania and Melancholia". (cap. II App.) en "Principles of Dynamic Psychiatry".
31. MASSERMAN, Jules H.- "General Considerations of Psychiatric diagnosis". (cap. 8) en "The practice of Dynamic Psychiatry". W. B. Saunders, Co., Philadelphia -London 1955.

32. MALITZ, Sidney.- "The use of modern Pharmacologic agents in psychiatric disorders". J. Chron. Dis. 9: 278.
33. MERLOO, J. A. y Klanber, Leo D.- "Clinical significance of starvation and oral deprivation". Psychosom Med. 14: 491, 1952.
34. PAPEZ, James. "Neuroanatomy" en Arieti Silvano, Ed.: American Handbook of Psychiatry. Basic Books Inc., New York 1959.
25. RADO, Sandor.- "The problem of melancholia" (1927) en "Psychanalysis of behavior". (Collected papers). Grune and Stratton, New York, 1956.
36. RADO, Sandor "Psychodynamics of depression from the etiologic point of view". Psychosom. Med. 13: 51, 1951.
37. RADO, Sandor.- "Emergency behavior" en Hoch, Paul H. y Zubin J. "Anxiety". Grune and Stratton, Now York, 1950.
38. RADO, Sandor.- "Hedonic control, action-self, and the depressive spell" en "Depression". Proceedings forty second annual meeting. American Psychopathological Assoc. 1953 (Reprint).
39. ROTH, Martin.- "The phenomenology of depressive states". Canad. Psychiat. Assoc. Journal S4: S32.
40. SHMALE J., Arthur.- "Relationship of separation and depression to disease" I) Report on a hospitalized medical population". Psychosom Med. 20: 259, 1958.
41. SCHNECK, Jerome.- "Anxiety-depression and pharmacotherapy - psychotherapy correlations". Am. J. Psychiat. 115: 78, 1958.
42. SHEA James E.- "The human body the human being". Arch. Neurol. Psychiat. 76: 513, 1956.
42. STENSTEDT, Ake.- "Involuntional Melancholia". Acta Phychiat. et Neurol. Scadina. Suppl. 127: Vol. 34, 1959.
44. SUTHERLAND, George.- "The salivary curve: a psychiatric thermometer?". Am. J. Psychiat. 116: 20, 1959.
45. TEITELBAUM, Harry.- "Homeostasis and personality". Arch. Neurol. Psychiat. 76: 317, 1956.
46. THAL. Nathan.- "Cumulative index of antidepressive medications". Diseases of the nervous system. 20: 197, 1959.
47. WHITEHORN, John C.- "Psychodynamic approach to the study of Psychosis" en Alexander, Franz "Dynamic Psychiatry". The University of Chicago Press, Chicago 1952.
48. "Diagnostic and Statistical manual, Mental Disorders". American Psychiatric Association. Mental Hospital Service - Washington 1952.

Confirmación Anatómica de Lesiones Estereotáxicas en Ganglios Basales Usada en el Tratamiento de los Síndromes Estriopálidos

Por

JAIME GOMEZ—GONZALEZ (*)

EDGARD TRIANA—AGUILAR (**)

SANTIAGO TRIANA—CORTES (***)

Después de varios años de investigaciones por diferentes autores que buscaban un procedimiento quirúrgico destinado al tratamiento de los desórdenes estriopálidos de tipo parkinsoniano, Spiegel y Wycis (1) en Filadelfia (1951) construyeron un aparato esterotáxico modificando las ideas originales de Horsley y Clark, y produjeron lesiones electrolíticas del Ansa Lenticular. En el mismo año Narabayashi (6) en el Japón inyectó estereotáxicamente procaina en aceite en el Globus Pálido para el tratamiento del Parkinson. Mysyuk (5) del Instituto de Medicina de Arcángel (URSS) en 1958 reclama la iniciación de trabajos de este tipo en 1950. Cooper (2) en 1953 después de iniciar sus trabajos de ligadura de la arteria coroidea anterior, popularizó el método de inyección estereotáxica de alcohol en el Globus Pálido conocida como Quemo-palidectomía. Este último autor (3) en 1958 publicó el control durante cinco años de 700 casos de operaciones sobre ganglios basales, con una supresión de la rigidez en un 60% con lesiones en el Globus Pálido y del tem-

Universidad Nacional de Colombia, Bogotá.

blor en un 90% con lesiones talámicas en el núcleo ventral postero-lateral (Quemo talamotomía) con un porcentaje de complicaciones bastante bajo, de una mortalidad del 2.4% y de una incidencia de hemiplejía del 3%.

Los ganglios basales son formaciones grises situadas profundamente dentro de los hemisferios cerebrales. Hacen parte de estas formaciones, el núcleo Caudado, el Lenticular, y el Tálamo.

EL NÚCLEO CAUDADO forma la pared antero-inferior y el techo del cuerno temporal del ventrículo lateral.

EL LENTICULAR está dividido por la lámina Medular Externa en PUTAMEN Y GLOBUS PÁLIDO. Este a su vez se encuentra dividido por la lámina medular interna en una parte lateral y una parte medial.

El núcleo caudado y el Putamen de origen embriogénico similar y constitución histológica semejante constituyen el CUERPO ESTRIADO y se unen en su parte anterior.

Conexiones: El cuerpo Estriado recibe fibras del lóbulo frontal, talamo e hipotálamo; envía eferentes al Globus Pálido; de éste a su vez parte el Ansa Lenticular a hacer conexiones con núcleos cerebrales y del tronco cerebral. (1).

(*) Jefe de Residentes, Departamento de Neurología, St. Vincent's Hospital New York University Nueva York.

(**) Instructor de Técnica Quirúrgica y Cirugía Experimental de U. N.

(***) Profesor de Técnica Quirúrgica y Cirugía Experimental de la

EL TALAMO forma la pared lateral del tercer ventrículo; se encuentra dividido por la lámina medular interna, la cual se bifurca en su parte anterior, en porción anterior, medial y lateral. Su porción posterior es el pulvinar. El Tálamo tiene importantes conexiones con la corteza e igualmente une el cerebelo en sus ganglios basales a la corteza facilitando o suprimiendo la actividad cortical motora. También actúa como un mediador de las funciones del hipotálamo.

LA CAPSULA INTERNA. Separa el núcleo Lenticular del Caudado en su parte anterior y del Tálamo óptico en su parte posterior. A través de ella pasan importantes estructuras a saber: en su porción anterior o Lenticulo-Caudada, fibras tálamo-frontales y fronto-tálamicas; fibras fronto-pontinas y fibras transversales caudato-puntinales.

La rodilla contiene fibras corticobulbares para los núcleos motores de los pares craneales.

Su brazo posterior o lenticulo-tálamico contiene fibras del haz cortico-espinal, en el cual las fibras para el miembro superior son más anteriores. La porción retrolenticular contiene fibras tálamo-parietales y la sub-lenticular, tálamo-occipitales.

La producción de lesiones sobre los ganglios basales se soporta en lo que se ha llamado "Teoría Palidal Clásica" (6) basada en las hipótesis sostenidas por Foerster, Jacob, Vogt y otros de que había una relación antagonista entre el Cuerpo Estriado y el Glóbulus Palido, de tal manera que un proceso degenerativo del Cuerpo Estriado, liberaría al Glóbulus Palido a un estado de hiperfunción que se traduciría clínicamente por el Síndrome Estrio-Palidal.

Entre las afecciones a cuyo tratamiento esta encaminada esta técnica se pueden reconocer dos tipos principales: Una caracterizada especialmente por **TEMBLOR Y RIGIDEZ** y otra por **MOVIMIENTOS ANORMALES**. Entre las primeras están la Enfermedad de Parkinson y los Síndromes Parkinsonianos de diverso origen. Entre los segundos las Atetosis, Corea de Huntington o Corea Crónica Familiar, la Distonía Muscular Deformante, etc.

No son susceptibles a tratamiento quirúrgico la Corea de Sydenham o Corea Reumática ni las afecciones de diferentes tipos de síndromes extrapiramidales producidos por los ataraxicos, ya que estas lesiones generalmente son transitorias y reversibles,

pero que deben tenerse en cuenta al considerar el diagnóstico diferencial y al tratar de hacer una estricta selección de los candidatos al tratamiento quirúrgico.

Enfermedad de Parkinson: Descrita por James Parkinson en 1817, sus síntomas se pueden dividir para nuestro propósito en casos en los cuales predomina el temblor, y casos en los que la rigidez es predominante. El **TEMBLOR** que característicamente es un temblor de reposo ha sido descrito clásicamente como el temblor de contar monedas o de liar tabaco. La **RIGIDEZ** descrita en los textos como la rigidez en rueda dentada es la responsable de muchos de los otros signos descritos como típicos de esta enfermedad, tales como la pobreza de movimientos, la marcha festinante, la falta de movimientos asociados, la rareza del parpadeo, la falta de expresión de la cara, etc. También se encuentran síntomas y signos de alteración del Sistema Nervioso Vegetativo tales como la Cara en pomada, la seborrea, la sialorrea y las crisis oculogiras.

La Atetosis y la Atetosis doble o Estado Marmoreo, es producida generalmente por lesiones congénitas y se manifiesta especialmente por movimientos anormales involuntarios cuya principal característica es la lentitud con la que son ejecutados y que han sido descritos como serpenteantes, ondulatorios, sin propósito definido más notorios en las partes distales de las extremidades.

La Corea de Huntington es una enfermedad familiar de aparición tardía, de naturaleza crónica. Los movimientos coreicos son bruscos, rápidos, involuntarios, desordenados, de gran amplitud y sin finalidad.

La **DISTONIA MUSCULAR DEFORMANTE** o **ESPASMO DE TORSION**, más frecuente en la juventud; como su nombre lo indica, se caracteriza por movimientos de torsión involuntarios; acompañados de una variación rápidamente alternante de aumento y disminución del tono muscular.

Basados en los modernos estudios de producción de lesiones por métodos estereo-táxicos en los ganglios basales, usados en el tratamiento de enfermedades del Sistema Extrapiramidal, se procedió a ejecutar operaciones de este tipo en once cadáveres. Se usó como aparato estereotáxico la "Guía de Cooper para Ganglios Basales", con tres puntos de fijación ósea, aparato que permite movimientos en cualquier dirección. Debe anotarse aquí que se encontró muy útil, pero que debe mo-

dificarse, adaptando al tornillo que hace los movimientos coroneales una escala de tipo transportador para hacer las variaciones en este plano con mayor comodidad.

En la localización y producción de la lesión se usó la "Cánula de Cooper", fabricada en polietileno con una luz doble, una de las cuales permite la insuflación de un pequeño balón de latex en su parte distal y el cual va a formar un nicho en el tejido cerebral en el cual, donde posteriormente y a través de la otra luz se inyectará la substancia destinada a producir la necrosis local del área determinada. Esta cánula tiene marcas a los 4.5, 5.5 y 6.5 cm. de la punta, que facilitan la colocación y la orientación en profundidad de la misma. La cánula posee igualmente un mandril metálico conductor y un mandril de nylon con marcas radio-opacas espaciadas a intervalos de un centímetro, que permiten localizar exactamente con la ayuda del control radiográfico, la profundidad deseada. Para ejecutar estas operaciones, se procedió a practicar orificios de trepanación bilateralmente en la región frontal a 12 cm. del nasión y a cuatro cm. de la línea media. La medida de 14 cm. desde el nasión recomendada por Cooper, no se encontró adecuada ya que en la mayoría de nuestros casos los catorce centímetros coinciden con la región motora prerolandica (F. N° 1).



Fig. N° 1—Convejididad del cerebro. Se aprecia la lesión por delante de la zona Motora.

Se practicaron igualmente orificios de trepanación bilateral en las regiones parietales posteriores con el objeto de introducir una cánula en los ventrículos laterales y hacer su llenamiento con aire.

Conocida la dificultad para realizar el estudio ventriculográfico en el cadáver, se conectó a la cánula ventricular una bomba de Thompson la cual consiste en una bomba insufladora y de un balón de retención con la cual al hacer presión positiva se obtuvo el llenamiento satisfactorio del sistema ventricular en diez de los once casos.

El material de este estudio consistió en once cadáveres inyectados con formol y con fijación del cerebro "in situ" a través de los vasos del cuello. El caso N° 10 no pudo ser usado para realizar el procedimiento, pues además de una gran hipertensión endocraneana, se encontró evidencia ventriculográfica de una lesión expansiva del hemisferio cerebral izquierdo. Los casos Nos. 7 y 8, aun cuando presentaron cambios patológicos (hematoma subdural izquierdo; y meningioma temporo-parietal del hemisferio izquierdo) si permitieron la realización del procedimiento al no existir marcados cambios de los ventrículos.

Después de hechas las trepanaciones correspondientes y el ventriculograma se colocó el aparato esterotáxico y se avanzó la cánula 3 cm. Se hicieron controles radiográficos tridimensionales que permitieron hacer los movimientos necesarios para corregir la dirección de la cánula al sitio predeterminedo, haciendo las correcciones calculando en grados los ángulos de incidencia. Con base en los trabajos de Cooper (3) especialmente y teniendo en cuenta las imágenes ventriculográficas se hicieron lesiones en el Glóbulo Palido, para lo cual se tomó como blanco el punto situado unos 2 mm., hacia adentro del ángulo formado por la perpendicular bajada del ángulo supero-externo del ventrículo lateral y una horizontal a través de la parte media del Tercer Ventrículo, vistas estas estructuras en la placa antero-posterior. (Fig. N° 2). En la placa lateral, se trató de colocar la lesión a medio centímetro por detrás del agujero de Monro (Fig. N° 3). Correlacionando estos puntos de orientación ventriculográfica con las estructuras óseas del cráneo se obtuvo que en la placa antero-posterior la lesión debe hacerse en una línea que llegara a la intersección de la apófisis crista-galli con el plano etmoidal, y en la vista lateral, en una línea dirigida hacia el conducto auditivo. De esta manera fue hecho el caso N° 6 en don-



Fig. N° 2—Placa A. P. Localización de la lesión en el glóbus pálido.

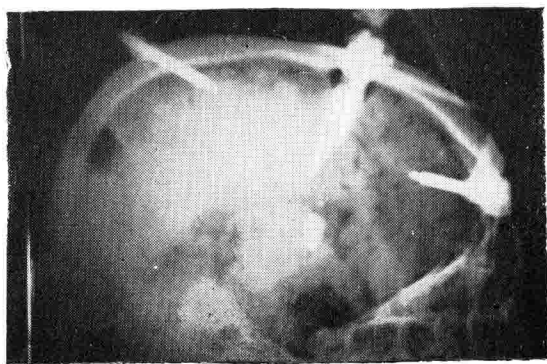


Fig. N° 3—Placa Lateral, localización de la lesión medio cm. por detrás del ógujero de Monro.

de no se obtuvo llenamiento ventricular y en el cual se obtuvieron resultados satisfactorios.

La lesión talámica fué dirigida hacia la región lateral y especialmente

(Fig. N° 4) En el plano lateral, se tomó como blanco el punto situado en la unión del tercio anterior y los dos tercios posteriores de la línea del Agujero de Monro a la Pineal y que



Fig. N° 4—Placa A. P. Punto de la lesión talámica.

al núcleo ventral postero-lateral para lo cual la lesión se situó en el plano antero-posterior 2 mm., por dentro del ángulo formado por la perpendicular bajada del ángulo del ventrículo lateral y una horizontal a través del ángulo inferior del mismo ventrículo.

corresponde aproximadamente a 1.5 cm., por detrás del agujero de Monro. (Fig. N° 5).

Después de colocada la cánula en el sitio elegido, se inyectaron 0.5 cm. de una solución de tinta china en alcohol de 70° a partes iguales. Como



Fig. N° 5—Placa Lateral. Lesión talámica 1.5 cm. por detrás del agujero de Monro o en la unión del tercio anterior con los dos tercios posteriores de la línea trazada del agujero de Monro a la pineal.

ha sido observado por otros autores (Houssepian y Guzmán-López). En ocasiones se observó la difusibilidad de esta substancia en el trayecto de la cánula, en el espacio subaracnoideo y en las cisternas basales.

En cada caso se practicó la extracción del cerebro, haciendo cortes horizontales en los primeros siete casos y coronales en los tres últimos. Estos cortes fueron hechos a una distancia de un centímetro uno de otro, y en las zonas correspondientes al lugar de la lesión a intervalos de 5 milímetros de espesor.

Caso Nº 1. Hay buen llenamiento del sistema ventricular; la lesión en el lado derecho fue hecha a 16.5 cm.

En el lado izquierdo no se hizo control radiográfico de la lesión. Los cortes horizontales del cerebro muestran lesión en el glóbulus pálido derecho, sobre la lámina medular interna; en el lado izquierdo se aprecian dos lesiones: una en la parte medial del glóbulus pálido y otra en el putamen.

Caso Nº 2. Los ventrículos laterales muestran buen llenamiento. En este caso tampoco se hizo control radiográfico de la lesión izquierda. Al hacer cortes horizontales del cerebro se vió que en el lado derecho la lesión

estaba localizada en la parte medial del glóbulus pálido. Esta inyección fué hecha a una profundidad de 6.5 cm. En el lado izquierdo la lesión se encontró en la línea media.

Caso Nº 3. Hay llenamiento insatisfactorio del sistema ventricular con visualización muy pobre de los ventrículos no siendo reconocible el agujero de Monro en la placa lateral. Gran cantidad de aire llenó el espacio subdural. Las lesiones fueron hechas a 7 cm. de profundidad. Cortes horizontales del cerebro demostraron lesiones simétricas en la porción caudo-lenticular de la cápsula interna, en su parte más anterior.

Caso Nº 4. Excelente llenamiento de los ventrículos laterales y del tercer ventrículo. La lesión fué hecha a 7 centímetros de profundidad. Al practicar los cortes horizontales del cerebro se encontró la lesión al lado derecho en el Glóbulus pálido y en el hemisferio izquierdo en el tálamo.

Caso Nº 5. Los ventrículos fueron visualizados satisfactoriamente y las lesiones fueron hechas a 8 cm., de profundidad. Al hacer la comprobación anatómica por medio de cortes horizontales se encontraron lesiones simétricas en la parte lateral del Glóbulus pálido (Fig. Nº 6).

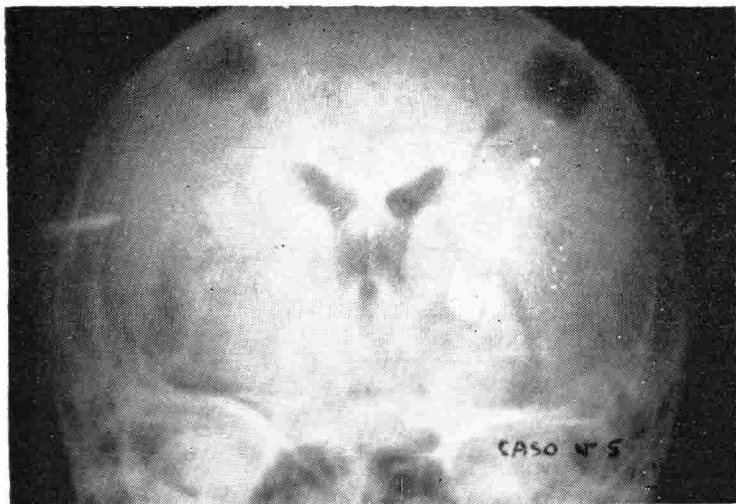


Fig. Nº 6—Caso Nº 5 Placa antero-posterior. Lesión en la parte lateral del globus pálido.

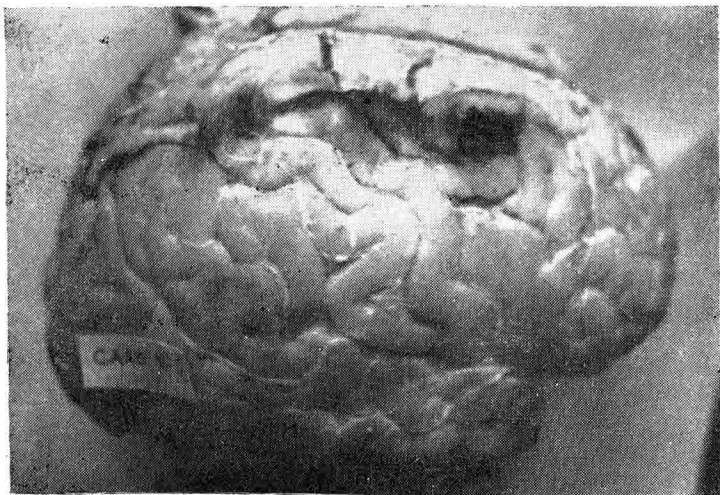


Fig. N° 7—Difusión de la substancia usada para producir la lesión en el espacio subaracnoideo sobre la convexidad del hemisferio derecho, en el caso N° 6.

Caso N° 6. No hubo llenamiento del sistema ventricular. Gran cantidad de aire delimitó los hemisferios cerebrales. Aprovechando la experiencia de casos anteriores, y basándonos en los puntos de reparo óseos ya descritos obtuvimos lesiones simétricas bilaterales en el Glóbulos pálido. La derecha en su parte medial y la izquierda en la lámina medular interna. Se observó difusión de la substancia inyectada (alcohol de 70° y tinta china) en el espacio subaracnoideo de la corteza y en las cisternas basales. (Figs. Nos. 7 y 8).

Caso N° 7. Hay buen llenamiento de los ventrículos laterales y del tercer ventrículo. El septum pelucido se encontró en la línea media (Figs. Nos. 9, 10, 11 y 12).

Las lesiones fueron hechas a 7 cm., de profundidad. Al hacer la extracción del cerebro para comprobar las lesiones, se encontró un hematoma subdural encapsulado. Al realizar los cortes horizontales se encontraron lesiones simétricas bilaterales en la parte medial del globus pálido (Figs. Nos. 12 y 14).

Caso N° 8. El llenamiento de los ventrículos laterales fue satisfactorio. Existe una ligera inclinación del septum pelucidum en su parte inferior hacia el lado izquierdo; en la placa radiográfica antero-posterior se observó asimetría craneana con un

abultamiento en la región parietal izquierda. Las lesiones fueron hechas a 7 centímetros de profundidad. Al

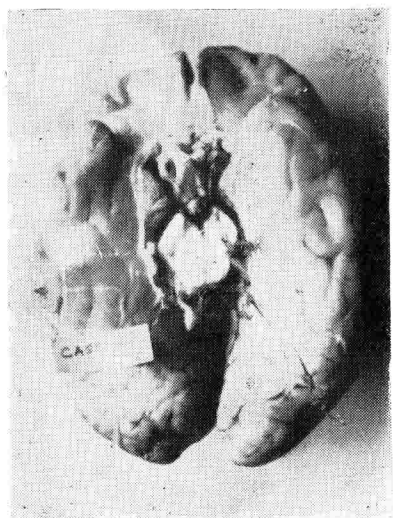


Fig. N° 8—Vista de la base del cerebro después de amputar el cerebelo y el tronco cerebral, mostrando la difusión de la solución en las cisternas basales, Caso N° 6.

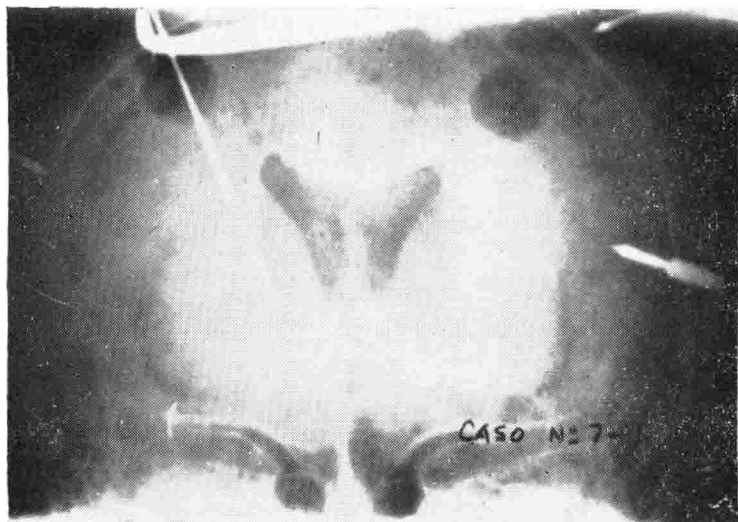


Fig. N° 9—Placa A. P. Lesión en el glóbus pálido izquierdo en el caso N° 7.

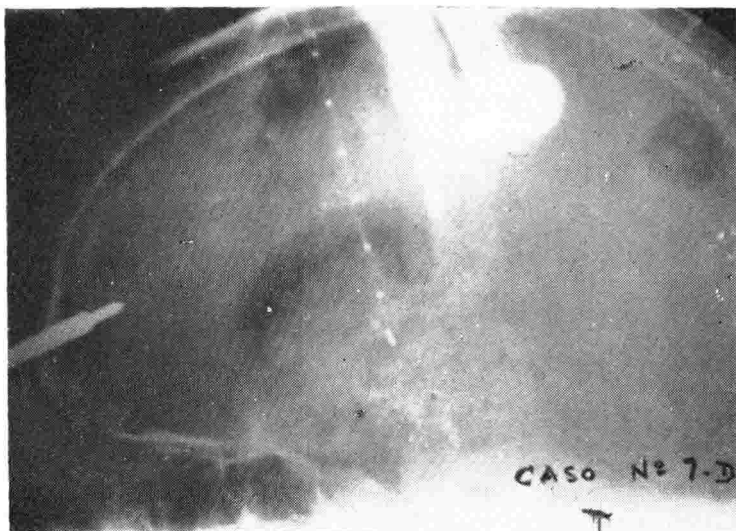


Fig. N° 10—Vista lateral. Lesión en el glóbus pálido izquierdo. Caso N° 7.

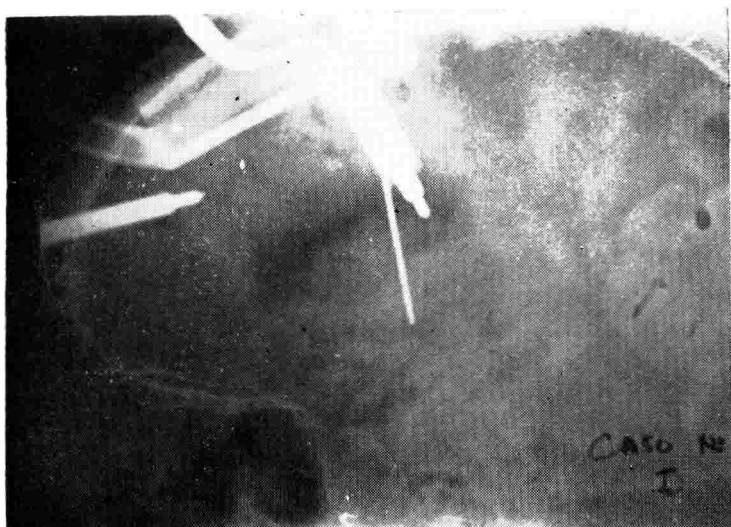


Fig. N° 12—Vista lateral, Lesión en el glóbus pálido derecho.



Fig. N° 11—Placa A. P. Lesión en glóbus pálido derecho. Caso N° 7.

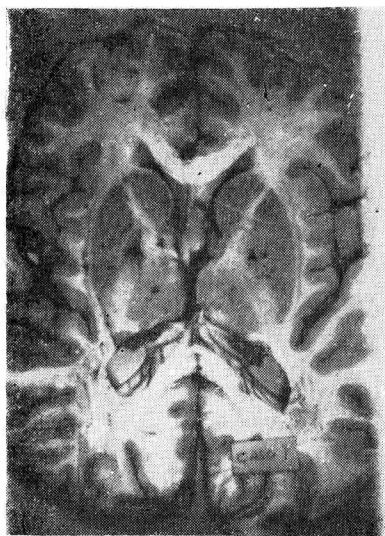


Fig. N° 13—Corte horizontal mostrando lesiones bilaterales simétricas en la parte medial del glóbulus pálido. Caso N° 7.

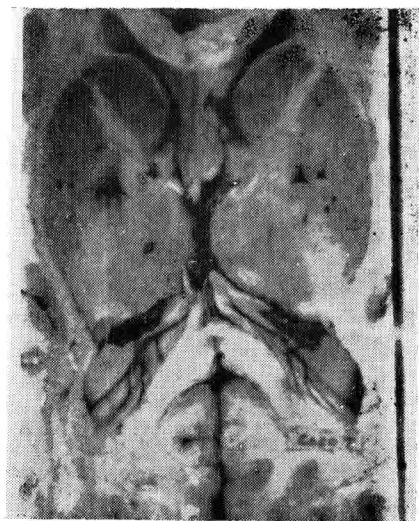


Fig. N° 14—Corte horizontal, mayor aumento, igual al anterior.

realizar la comprobación anatómica, al separar las meninges, se encontró un meningioma que hacía nicho en la región temporal posterior. Los cortes coronales mostraron en el lado derecho una lesión en el núcleo ventral postero-lateral del tálamo. En el lado izquierdo se observó la lesión en el núcleo lateral ventral del tálamo óptico.

Caso N° 9. El sistema ventricular mostró un buen llenamiento con aire. Las lesiones fueron hechas a una profundidad de 8 cm., y la comprobación anatómica con cortes coronales demostró lesiones bilaterales simétricas en el núcleo ventral postero-lateral del tálamo óptico. (Figs. Nos. 15, 16, 17 y 18).

Caso N° 10. Al hacer los orificios de trepanación se observó la herniación del cerebro. Se inyectaron los ventrículos laterales en forma satisfactoria, y se comprobó una deformación y desplazamiento del sistema ventricular hacia la derecha, por lo cual no se pudo efectuar la operación.

Caso N° 11. Hay buen llenamiento de los ventrículos. La lesión fue hecha a una profundidad de 8 centímetros. Los cortes coronales mos-

traron en el lado derecho dos lesiones; una en el glóbulus pálido y otra en el núcleo ventral postero-lateral del tálamo. En el lado izquierdo la lesión se visualizó en el núcleo ventral postero-lateral del tálamo óptico.

DISCUSION Y RESUMEN: Se practicaron lesiones estereo-táxicas bilaterales en los ganglios basales en 10 cadáveres utilizando como aparato estereo-táxico la "Guía para Ganglios Basales" diseñada por Cooper y la "Cánula de Cooper". Se encontró que la guía debe modificarse haciendo la adaptación al tornillo que hace los movimientos coronales de una escala medidora de ángulos, lográndose de esta manera la medición matemática de los movimientos en todos los planos. Se usó como punto de referencia para la localización de las lesiones el estudio ventriculo-gráfico.

Los ventriculogramas en el cadáver fueron posibles mediante el uso de la bomba de Thompson. Diez de las lesiones fueron localizadas en el glóbulus pálido. Seis en el tálamo óptico. Dos en la cápsula interna (caso N° 3). Sin visualización del Agujero de Monro. Una de la línea media (caso N° 2, sin control radiológi-



Fig. N° 15.—Placa AP. Lesión talámica izquierda. Caso N° 9.

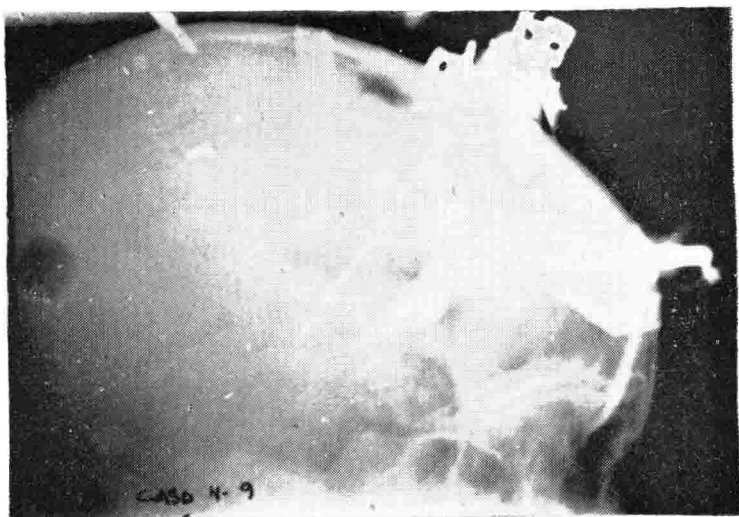


Fig. N° 16.—Placa Lateral del mismo caso de la Fig. anterior.

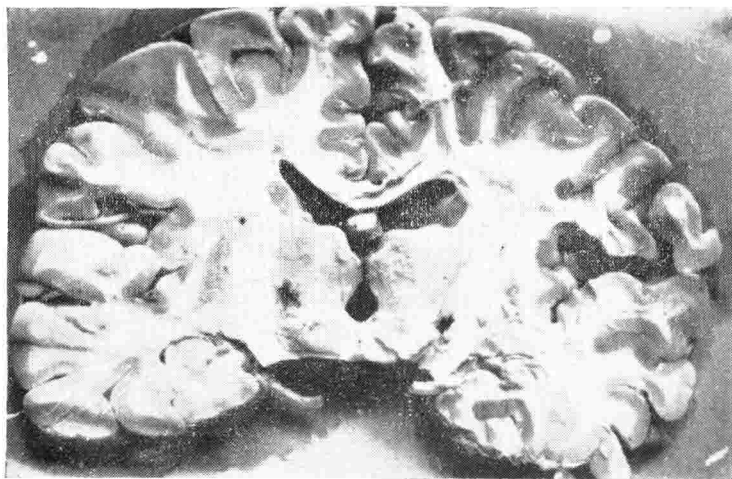


Fig. N° 17—Corte frontal mostrando lesiones talámicas en el núcleo posterior ventral lateral. Caso N° 9.

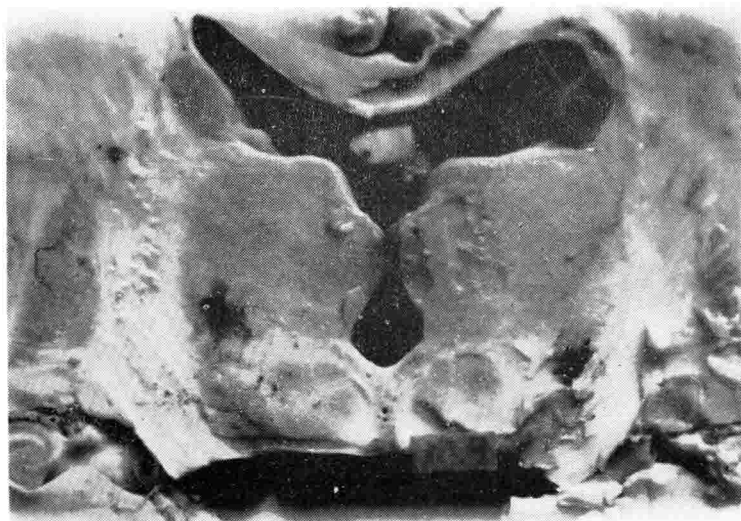


Fig. N° 18—Corte frontal, mayor aumento, igual al anterior.

co) y una en el putamen (caso N° 1 donde se apreciaron dos lesiones; una en el glóbulus palido y otra en el putamen).

Se encontró que los orificios de trepanación deben realizarse a doce centímetros del nasión y a cuatro centímetros de la línea media, pues la

medida aconsejada por otros autores de 14 cm., de distancia del nasión caen sobre la corteza motora.

Al no haber llenamiento ventricular en uno de los casos (caso N° 6) se encontró la utilidad de los puntos de reparo óseos descritos anteriormente.

SUMMARY

Bilateral basal ganglia stereotaxic lesions were performed "in situ" in 10 formalin fixed brains using the Cooper basal Ganglia Guide and the Cooper Canula. We found that the modification of the coronal motion screw, adding to it a Goniometer, facilitates the procedure providing accurate mathematical measurements for motion in any plain. Air ventriculograms were used for reference. These ventri-

culograms were performed using a Thompson pump.

The burr should be performed 12 behind the Nasion and 4 cm., laterally of the midline, this avoids locating the burr-holes and pearsing the Cerebral Cortex over the motor area. In ore case there was no filling of the lateral ventricles; however the lesión was placed accurately by using just the landmarks.

BIBLIOGRAFIA

- 1) M. Donal J.J. Correlative Neuroanatomy and Funtional Neurology. 8 Ed. Los Altos. Cal. 1956 — Lange Medical Publications.
- 2) Spiegel and Wycis. Long Range effets of electropallidoansotomy in extrapyramidal and convulsive disorders. Neurology 8: 734—1958.
- 3) Cooper I. S. and associates. Surgical Therapy of Extrapyramidal disorders. J. Am. Geriatrics Soc. Vol. 4 N° 12, 1956.
- 4) Cooper I. S. M. Brabo G. J. Implications of five years study of 700 basal ganglios operation. Neurology 8: 701, 1958.
- 5) Misyuk N. S. A trial of intracerebral injections of alcohol and novocaine. Opyt intratserebralnykh inektsile spirta i novokaina. Medical Institute, Arkhangel Vopr. Neurokhir. 1958, 3 (9 — 15). KANDEL MOSCOW. U. R. S. S.
- 6) Vogt, C., and Vogt, O.: Sur Lehre der Erkrankung des striären systems. J. Psychol. and Neurol.: 35: 637, 1927.
- 7) Narabayashi H et al. Procaine-Oil-Was Pallidotomy for double athetosis in spastic states in infantile cerebral pathology. Neurology 10: 1960.

Estudios inmuno-hematológicos entre los indios Lloroes

Por

ANDRES SORIANO—LLERAS (*)

y

RAMIRO MARTINEZ—SILVA (**)

Como una contribución al estudio de los grupos sanguíneos entre los indígenas del país, tema que interesa mucho desde el punto de vista de la Antropología física, hemos practicado estudios en 81 indígenas de la tribu de los Lloroes, que pueblan las orillas del río Atrato y algunos de sus afluentes como el Munbaradó y el Capá, en donde tomamos las muestras a que hacemos referencia.

Se practicaron estudios sobre el sistema A B O, el Rh y sobre existencia del antígeno del sistema sanguíneo Diego.

MATERIAL Y METODOS:

Se obtuvieron 81 sangres en frascos que contenían solución conservadora del Alsever adicionado con 100 gammas de estreptomycin y 500 unidades de penicilina por c. c., para evitar la contaminación. Las muestras fueron mantenidas a temperatura ambiente durante todo el tiempo del viaje y posteriormente a temperatura de nevera sin que hayan mostrado signos de hemólisis.

Los eritrocitos fueron lavados con suero fisiológico, centrifugados a 1.500

r.p.m., durante 5 minutos desechando el líquido sobrante y repitiendo la operación tres veces. Con el sedimento así obtenido se realizaron las pruebas para el sistema A B O, Rh y factor Diego.

Para el sistema A B O, se siguió la técnica del portaobjetos: Una gota de los dos sueros tipificadores anti-A y anti-B, a las que se adicionaba una gota de una suspensión de hematíes realizando la lectura inmediatamente.

Para la determinación del factor Rh se siguió la técnica similar, permitiendo que la mezcla hematíes-anti-Rr permaneciera dos a tres minutos a temperatura de 37°C.

La determinación del antígeno característico del sistema sanguíneo Diego se practicó según la técnica de Layrisse (1) Consiste en poner en contacto con una gota de los eritrocitos previamente lavados una gota del suero anti-Diego y dejar actuar la mezcla a temperatura ambiente durante una hora. Después de esto se adicionaba suero fisiológico y se centrifugaba a 1.500 r.p.m. durante 5 minutos, repitiendo la operación tres veces con el objeto de eliminar los indicios de suero de la mezcla. Una vez realizado el último lavado de los eritrocitos se les adicionaba una gota de suero antigamaglobulina humana previamente diluido; se dejaba actuar dos minutos a temperatura ambiente y se centrifugaba a 1.000 r.p.m., durante un minuto. A continuación se practicaba la lectura.

(*) Profesor Agregado de Bacteriología de la Facultad de Medicina Universidad Nacional.

(**) Profesor de Microbiología de la Escuela de Salud Pública (Miembro de la OSP/OMS)

RESULTADOS:

Entre 81 muestras estudiadas todas fueron del grupo sanguíneo O. Comparando esto con los datos generales por grupos étnicos puede establecerse el siguiente cuadro comparativo de porcentajes:

CUADRO Nº 1

| Grupos | Caucasoides | Negroides | Asiáticos | Oceánicos | Aborígenes Americanos |
|--------|-------------|-----------|-----------|-----------|-----------------------|
| A | 20-36 | 9-22 | 16-32 | 8-24 | 0-50,7 |
| B | 4-14 | 8-20 | 14-30 | 17-30 | 0-3 |
| O | 55-70 | 63-80 | 53-70 | 50-70 | 48-100 |

(Tomado del Libro de Layrisse y Wilbert) (2)

La comparación de los grupos sanguíneos obtenidos en diferentes tribus colombianas por distintos investigadores arroja los siguientes porcentajes: (3-4-5-6-7)

CUADRO Nº 2

| Grupos | Chibcha | Páez | Kuaiker | Guambiano Kakonuko | Pijaos | Goajiros | Lloroes |
|--------|---------|-------|---------|-----------------------|--------|----------|---------|
| A | 19,0 | 6,93 | 6,32 | 8,56 | 4,32 | 8,26 | 0 |
| B | 11,0 | 4,29 | 5,82 | 6,16 | 4,83 | 13,47 | 0 |
| AB | 1,3 | 0 | 0 | 1,03 | 1,87 | 6,08 | 0 |
| O | 67,7 | 88,78 | 87,86 | 84,25 | 89,38 | 72,9 | 100 |

En el último grupo que nosotros hemos estudiado, el de los lloroes (Chocó), resalta la diferencia con los otros mencionados, en el sentido de que todos pertenecen a un mismo grupo sanguíneo lo que parece indicar una pureza racial que se ha mantenido debido a las costumbres fundamentadas por conceptos culturales que hacen prohibida la mezcla con otras razas, pues cuando tal cruce se verifica el individuo es excluido de la comunidad. Esto concuerda con los datos proporcionados por Layrisse y Wilbert de

que los aborígenes americanos no mezclados "pertenecen en su totalidad al grupo O".

Con el sistema Rh (D) los resultados han sido de la misma uniformidad ya que todas las muestras fueron positivas. Esto concuerda con los datos obtenidos por otros autores (8) y con nuestras propias experiencias entre los indios guajiros del no hallazgo de aglutininas para anticuerpos Rh, en madres que habían tenido varios embarazos.- (9).

CUADRO Nº 3

Distribución de anti-Rh, en diferentes razas

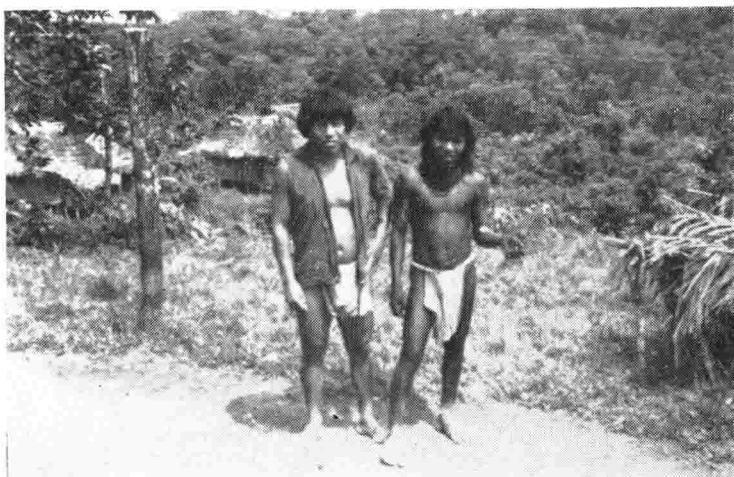
| | Blancos | Negros americanos | Indios americanos | Chinos |
|----------|---------|-------------------|-------------------|--------|
| Positivo | 85 | 95,5 | 99,2 | 99,3 |
| Negativo | 15 | 4,5 | 0,8 | 0,7 |

El factor del sistema Diego fué mencionado por primera vez por Levine, Kock, McGee y Gill en 1954 en una revisión de grupos sanguíneos poco frecuentes. El factor había sido encontrado por producción de anticuerpos en una embarazada procedente de Venezuela. En este trabajo se ponía de manifiesto que el suero de la embarazada aglutinaba los glóbulos

rojos del padre pero ninguno de las 200 muestras procedentes de norteamericanos. Posteriormente Layrisse, Arends y Domínguez Sisco investigaron la presencia del factor Diego en diferentes grupos de la población Venezolana demostrando su relativa frecuencia en indios. (1). La ausencia de este factor en caucasoides, el porcentaje relativamente elevado en grupos

étnicos (caribes y arawacos) que no son originarios de Venezuela sino que procedían de Brasil en oleadas sucesivas en las épocas pre y postcolom-

bina, ha hecho pensar a diferentes autores que su estudio podría ser útil en la cuestión planteada de la procedencia asiática del indio americano.



Indios lloroes



Indios lloroes

CUADRO N° 4

Distribución del antígeno Diego en diferentes
- grupos étnicos -

| | Positivos | Negativos |
|-------------------------|-----------|-----------|
| Caucasoides | 0 | 100 |
| NEGROIDES | | |
| Africanos | 0 | 100 |
| Norteamericanos | 0 | 100 |
| Venezolanos | 5.34 | 94.65 |
| Brasileños | 0 | 100 |
| Mongoloides | | |
| Chinos | 5 | 95 |
| Japoneses | 7.53 | 92.47 |
| Birmanos | 10 | 90 |
| Oceánicos | | |
| Aborígenes Australianos | 0 | 100 |
| Papúas | 0 | 100 |
| Nativos Nueva Bretaña | 0 | 100 |
| Indonesios | 0 | 100 |
| Polinesios | 0 | 100 |
| Maories | 0 | 100 |
| Land Dyak | 4.91 | 95.09 |
| Sea Dyak | 0 | 100 |
| Esquimales | 0 | 100 |

(Tomado del Libro de Layrisse y Wilbert).

CUADRO N° 5

Distribución del antígeno Día en indios americanos

| | Positivo | Negativo |
|------------------------------|----------|----------|
| Warrau (Guayo) Venezuela | 3.60 | 96.31 |
| Warrau (Winikina) Venezuela | 0 | 100 |
| Guahibo (Venezuela) | 14.47 | 85.52 |
| Piaroca (Venezuela) | 12.50 | 87.50 |
| Mapuchi (suramerica) (Chile) | 4 | 96 |
| Caingangue (Brasil) | 17.32 | 82.68 |
| Garaja (Brasil) | 36.11 | 63.89 |
| Munduruku (Brasil) | 12.54 | 87.46 |
| Kechua (Ancash) Perú | 24 | 76 |
| Kechua (Puno) Perú | 3.36 | 96.64 |
| Aimara (Perú) | 17.24 | 82.76 |
| Lloroes (Colombia) | 41.98 | 52.08 |
| Tlaxcalteca (Méjico) | 20.39 | 79.61 |
| Maya Guatemala) | 25 | 75 |
| Chipewa (Canadá) | 10.81 | 89.19 |
| Cree (Canadá) | 12 | 88 |
| Blackfoot (Canadá) | 4.55 | 95.45 |
| Apache (Estados Unidos) | 2.5 | 97.5 |

(Tomado del Libro de Layrisse y Wilbert)

En las 81 muestras de los indios Lloroes, 35 fueron positivas para el factor Diego lo que da una positividad de 41.98

Dado el que los Lloroes pertenecen al grupo Caribe, creemos también interesante hacer una comparación de los resultados con los que Layrisse y Wilbert traen en su obra ya mencionada, acerca de tribus venezolanas pertenecientes a este grupo.

CUADRO N° 6

| | Positivo | Negativo |
|----------------|----------|----------|
| Anzoátegui | 29.41 | 70.58 |
| Carriña | 20.51 | 79.49 |
| Macoita | 21.80 | 78.20 |
| Macoita | 24.80 | 75.20 |
| Rionegro | 33.78 | 66.27 |
| Pariri | | |
| Perija | | |
| Shaparu | 25.00 | 75 |
| Irapa | 0. | 100 |
| Irapa | 2.19 | 97.81 |
| T. F. Amazonas | | |
| Yabarana | 64.28 | 35.72 |
| Makiritare | 60 | 40 |

(Tomado del libro de Layrisse y Wilbert)

DISCUSION

El grupo estudiado ha dado resultados muy uniformes en el sistema AB O, y en el sistema Rh, indicando con esto una pureza racial que se mantiene merced a factores culturales. Aunque viven separados de los núcleos de población, en ambos de tipo familiar localizados preferentemente en las riberas de los ríos afluentes del Atrato tienen contacto de tipo comercial con las poblaciones blanca y negra. Sin embargo, la pureza racial se debe a la imposibilidad de tener relaciones con individuos de otros grupos. Cuando las uniones se realizan, lo que no ocurre con mucha frecuencia, los individuos quedan automáticamente excluidos de la tribu.

RESUMEN

1—Se estudiaron 81 indígenas de la tribu de los lloroes desde el punto de vista de su constitución sanguínea en lo que se refiere a los grupos sanguíneos del sistema A B O, del factor Rh, (D) y del antígeno Diego (Di^a). Todos pertenecían al grupo O y eran Rh, positivos.

2—Un 41.98% presentaban antígeno Diego (Di^a).

SUMMARY

The antigenic composition of the blood of 81 native indians of the Lloro tribe was studied with respect to the ABO system, the Rh factor and antigen Diego. All of those tested belonged to group O and were Rh positive. Antigen Diego was present in 41.98%.

BIBLIOGRAFIA

1. LAYRISSE, M., ARENDS, T., y DOMINGUEZ SISCO R.: *Nuevo Grupo Sanguíneo Encontrado en Descendientes de Indios*. Acta Med. Venezolana, 3, 4, 132-138 (1955).
2. LAYRISSE, M. y WILBERT, J.: *El Antígeno del sistema sanguíneo Diego*. Editorial Sucre. Caracas. Venezuela. (1960).
3. ARCILA VELEZ GRACILIANO. *Grupos sanguíneos entre los indios Páez*. Rev. Inst. Etnol. Nal., 1: 7-14 (1943).
4. LEHMANN, H. Duque, L. FORNAGUERA, M.: *Grupos sanguíneos entre los indios Guambiano-kokonuko*. Rev. Inst. Etnol. Nal. 1: 197-228. (1943).
5. Páez Pérez C. y Freudenthal, K. *Grupos sanguíneos de los indios Sibundoy, Santiagueños, Kuaiker e indios y mestizos de los alrededores de Pasto*. Rev. Inst. Etnol. Nal., 1: 411-415. (1944).
6. Reichel Dolmatoff, G. y A.: *Grupos sanguíneos entre los indios pijaos del Tolima*. Rev. Inst. Etnol. Nal. 1: 507-520. (1944).
7. Duque-Gómez L.: *Grupos sanguíneos entre los indios del Departamento de Caldas*. Rev. Inst. Etnol. Nal. 1: 623-653. (1944).
8. Landsteiner, K. Wiener, A. S. and M. MATSON. G. A. *Distribution of Rh Factor in American Indians*. J. Exper. Med. 76: 73-78. (1942).
9. MARTINEZ SILVA R. y SORIANO LLERAS A. *Grupos sanguíneos de los indios Guajiros*. Rev. Fac. Med., 28, 1-3: 11-14. (1960).

Aspectos Bioquímicos y Farmacológicos de la Nialamida y su comparación con otros agentes inhibidores de la Monomino-Oxidasa (A. M. O.)

Por
ENRIQUE NUÑEZ-OLARTE (*)

En los últimos años ha despertado especial interés el papel que desempeña la monoamino-oxidasa en el metabolismo de la norepinefrina y de la serotonina cerebrales. El estudio de agentes capaces de inhibir la actividad de esta enzima ha facilitado un mejor conocimiento de su mecanismo de acción que permite conducir la aplicación de ellos a campos insospechados de la terapéutica, interés que se ha acrecentado desde los trabajos de ZELLER et. al (1) que demostraron el efecto inhibidor de la iproniácida (isonicotinil- isopropil- hidracina) sobre la monoamino-oxidasa y los de BLASCHKO (2) y sus colaboradores (3); pero debemos reconocer que la real importancia de los inhibidores de M.A.O., se debe al posible papel de la 5-hidroxitriptamina (serotonina, 5HT) en la actividad fisiológica normal o anormal, especialmente en la esfera cerebral y al hecho de que la M. A. O., la destruye (4); (5); (6).

Numerosos trabajos se han publicado a propósito de estudios comparativos con diferentes inhibidores de la M.A.O., y la determinación del contenido de catecolaminas en cerebro y otros tejidos (7), y en ellos descuellan el hecho de que la nialamida (1—2) (bencil carbamil etil -2- isonicotinil hidracina) es uno de los pocos inhibidores de M.A.O., que presentan un aumento concomitante del contenido cerebral de serotonina y norepinefrina (8). El estar trabajando sobre un inhibidor de M.A.O., de origen vegetal, el alcaloide del BANISTERIOPSIS QUITENSIS (yagé) (9) (10) nos movió a hacer un estudio comparativo con nialamida, improniácida y yageína (para algunos este alcaloide es hermalina). Los resultados que se relatan en este trabajo han sido hechos en Bo-

gotá-Colombia, a una altura 2.600 metros sobre el nivel del mar, (560 mm. Hg).

METODOS Y MATERIALES.— Tres experiencias hemos seguido:

- a) Medida de la actividad M. A. O. en cerebro in-vitro e in-vivo.
- b) Estimación de serotonina y norepinefrina en cerebro de ratón, previa administración de droga inhibidora.
- c) Respuesta hemodinámica (presión sanguínea) en perro anestesiado.
- a).- **MEDIDA DE LA ACTIVIDAD M.A.O EN CEREBRO IN-VITRO E IN-VIVO.**— La actividad de la M.A.O., la determinamos según el método descrito por BOGDANSKI et al (11). Se emplearon lotes de 6 ratones con peso promedio de 25 gramos por ratón y se hicieron 3 experiencias.

El tejido nervioso fué removido y analizado inmediatamente después de ocasionar la muerte del animal por decapitación.

Para los ensayos in-vitro, los tejidos de cada lote se homogeneizaron en homogenizador de vidrio en 7.5 partes de 0.3 M. Buffer fosfato pH 7.4; cuatro c. c., de homogenato se preincubaron con el inhibidor durante 30 minutos. Se agregó serotonina hasta una concentración final de 10 microgramos/cc. y esta mezcla volvió a incubarse por espacio de 30 minutos. Los controles usados fueron homogenatos con serotonina pero sin inhibidor. Se estimó el grado de inhibición de la M.A.O., por el porcentaje de metabolismo de la serotonina bloqueado por el inhibidor.

Para los ensayos in-vivo se aplicó una dosis intraperitoneal al ratón, y cada lote se sacrificó a diferentes tiempos después de su administración.

(*) Profesor Jefe del Departamento de Ciencias Fisiológicas de la Universidad Nacional de Colombia, Facultad de Medicina, Laboratorio de Farmacología.

Los controles fueron lotes en blanco a los cuales no se les aplicó droga inhibidora.

- b).- **ESTIMACION DE SEROTONINA Y NOREPINEFRINA EN CEREBRO DE RATON.**— Cada una de las drogas inhibidoras de la M.A.O., se inyectó intraperitonealmente (i.p.) a lotes de 6 ratones. A cada lote se le ocasionó la muerte por decapitación, en diferentes tiempos, e inmediatamente se removieron los tejidos para su análisis y determinación.

Métodos Químicos: Las aminas fueron estimadas y fluorométricamente, utilizando el espectrofotómetro de HILGER.

La serotonina siguiendo el método preconizado por BOGDANSKI ET. AL (12) y la norepinefrina por el de SHORE Y OLIN (13).

- c).- **RESPUESTA HEMODINAMICA EN PERRO ANESTESIADO.**— Los efectos sobre la presión sanguínea se determinaron en perro de de uno y otro sexo, con peso promedio de 10 kilos y con anestesia por medio de pentobarbital sódico aplicado por vía intraperitoneal a dosis de 35 mg| kilo.

Las drogas se administraron por vía venosa, canulando la vena femoral y conectándola a una bureta con solución salina. Los cambios de la presión sanguínea se midieron con manómetro de mercurio conectado a la arteria carótida primitiva y las inscripciones se hicieron en kimógrafo con papel ahumado. El registro de la respiración se hizo con cápsula de Marey conectada a una cánula traqueal, previa traqueotomía, y el tiempo con una marca cada 6 segundos. Todas las drogas fueron empleadas bajo la forma de solución acuosa.

RESULTADOS: EFECTO DE LAS DROGAS SOBRE LA M.A.O CEREBRAL.— Los efectos *in-vitro* de las drogas sobre la M.A.O., se observan en la Tabla I.

La nialamida presenta una completa inhibición de la M.A.O., en concentraciones al 1×10^{-4} M. y un efecto parcial al 1×10^{-5} M., en tanto que la yageína se presenta más activa con una inhibición completa al 1×10^{-5} M. y efecto parcial al 1×10^{-6} M. La iproniacida es menos activa *in-vitro* que las anteriores; apenas alcanza un 85% de inhibición en concentraciones de 5×10^{-4} M. En consecuencia la nialamida y la yageína son más potentes *in-vitro* que la iproniacida como inhibidores de la M. A. O.

T A B L A I

Efecto *IN-VITRO* de varios inhibidores de la M.A.O. sobre el metabolismo de la serotonina en homogeínatos de cerebro de ratón

| SUSTANCIAS | CONCENTRACION (Molaridad) | % INHIBICION |
|------------------------|------------------------------|--------------|
| IPRONIACIDA | 5×10^{-4} | 85 |
| | 1×10^{-4} | 20 |
| | 1×10^{-3} | 100 |
| NIALAMIDA | 1×10^{-4} | 100 |
| | 1×10^{-5} | 12 |
| | 1×10^{-6} | 100 |
| YAGEINA (Harmalina) | 1×10^{-4} | 100 |
| | 1×10^{-5} | 100 |
| | 1×10^{-6} | 15 |

(Los homogeínatos de cerebro usados como controles metabolizaron un 75% de la serotonina adicionada, en 30 minutos. Cada valor representa el promedio de 3 experiencias.

En la Tabla II se pueden observar los resultados obtenidos *in-vivo*. La nialamida, la yageína, y la iproniácida se muestran como inhibidores muy rápidos de la M. A. O., ya que a la media hora de administradas presen-

tan una casi total inhibición, que persiste hasta 4 días después de la administración de una sola dosis y al cabo de los cuales apenas alcanzan una fracción del valor normal de la actividad de la M. A. O.

TABLA II

Metabolismo de la serotonina por homogenizados de cerebro de ratón tratado con una sola dosis i.p. - (Cada dato representa el promedio de tres experiencias.)

| SUSTANCIA | mg/Kilo | 1/2 - | % INHIBICION EN HORAS | | | | | |
|-------------|---------|-------|-----------------------|-------|------|------|------|----|
| | | | - 1 | - 4 - | 24 - | 48 - | 72 - | 96 |
| IPRONIACIDA | 100 | 80 | 95 | 95 | 100 | 95 | 80 | 50 |
| NIALAMIDA | 25 | 90 | 95 | 100 | 100 | 95 | 95 | 70 |
| YAGEINA | 10 | 90 | 95 | 100 | 100 | 95 | 95 | 80 |

B.) ESTIMACION DE LA SEROTONINA Y LA NOREPINEFRINA EN CEREBRO DE RATON:

En la figura 1 puede verse el resultado obtenido para cada una de las aminas y con cada una de las drogas en el tejido nervioso.

Los cambios producidos en el tejido nervioso por dosis única para cada

droga son muy notorios. Descuella en primer lugar la elevación rápida del nivel de la serotonina ocasionado tanto por la yageína como por la nialamida y el franco paralelismo de su actividad, aunque para esta última sean un poco más bajas las cifras halladas. Con la iproniácida hay una elevación de la serotonina, lenta al principio, que alcanza al cabo de 6 horas casi el doble del nivel inicial.

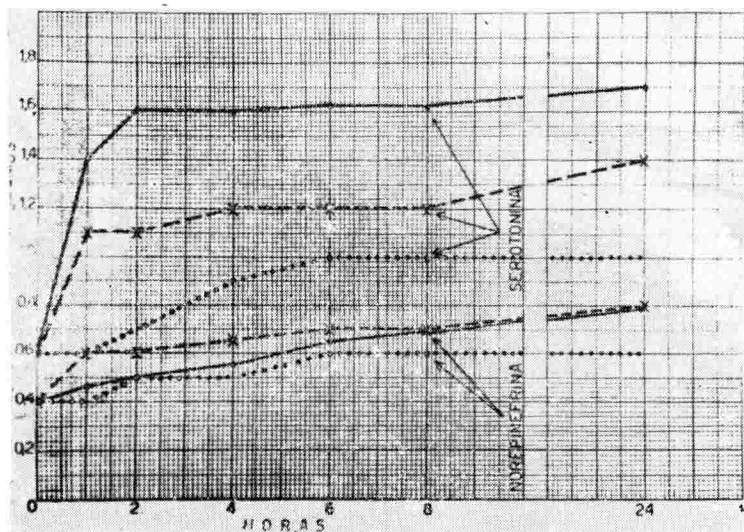


FIGURA N° 1— Aumento de los niveles de aminas en cerebro de ratón después de la administración de una sola dosis de yageína (línea continua). Nialamida (línea quebrada) e iproniácida (línea en puntos). A los animales se les inyectó una dosis de 10 mgrs/kg. de yageína, 25 mgrs/kg. de Nialamida y 100 mgrs/kg. de iproniácida. Cada dato corresponde al promedio de 3 experiencias.

Los niveles de norepinefrina se elevan con todas las drogas, pero principalmente con la nialamida, en un grado mucho menor al de la serotonina. De 6 a 8 horas después de la administración de la dosis única, se alcanza la mayor respuesta para todos los inhibidores utilizados por nosotros.

Fueron empleadas las siguientes dosis: 100 mgs/kilo para la iproniácida; 25 mgr/kilo para la nialamida y 10 mgr/kilo para la yageína, que corresponden a cantidades que no presentan ninguna manifestación o cambio de la conducta del animal, ni le ocasionan fenómenos que puedan considerarse como efectos de la anfetamina.

C.) RESPUESTA HEMODINAMICA EN EL PERRO ANESTESIADO.

En la figura 2 vemos el trazado de la respuesta de control de la administración previa de 5 y 10 microgramos/kilo de adrenalina, (epinefrina) y de 10 microgramos/kilo de acetil-colina, y a continuación, la respuesta de varias dosis de nialamida i.v., que pro-

ducen una baja de la presión sanguínea arterial, que, aunque ligera, es persistente. Al administrar 5 minutos, 15 minutos y 30 minutos después dosis de adrenalina (epinefrina) y de acetil-colina igual a las del control, se observa una recuperación lenta, con amplio trazado que se hace más nítido a los 30 minutos, tanto para la epinefrina como para la acetil-colina.

Al administrar una nueva dosis de epinefrina tres horas después de la última dosis de nialamida, la curva de recuperación es mucho más pronunciada, con un trazado más amplio, la respiración se hace extraordinariamente lenta para llegar con rapidez a la apnea e iniciarse una baja tensional que alcanza O. O. mm., de Hg., a los pocos segundos. Al hacerse respiración artificial el animal poco a poco va recuperando su estado tensional y a los 15 minutos vuelve la respiración normal. Este tipo de recuperación solo se presentó con la nialamida (Fig. 3). La yageína y la iproniácida ocasionaron fenómenos similares que condujeron rápidamente a la muerte.

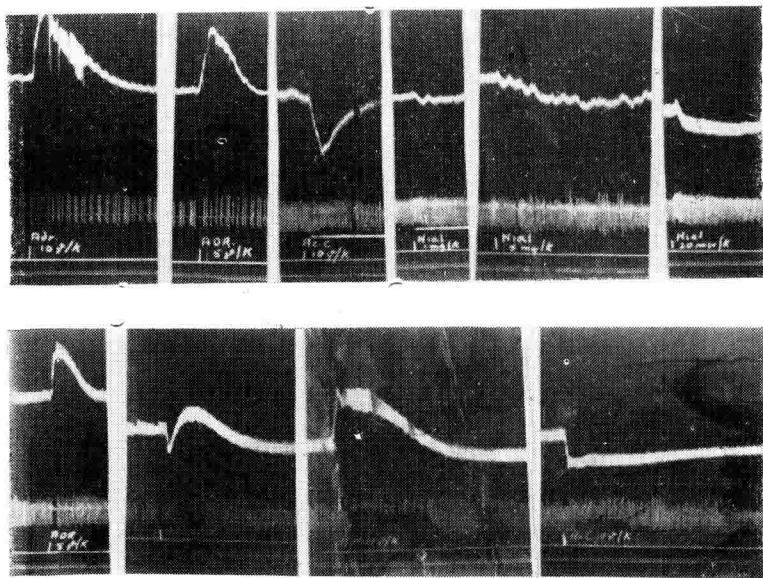


FIGURA N° 2— De arriba hacia abajo: presión sanguínea, respiración. Tiempo: cada 6 segundos. Perro anestesiado con pentobarbital sódico 35 mgrs/kg. Arriba: a la izquierda, trazado del efecto de la adrenalina y acetilcolina como controles antes de la administración de Nialamida; a la derecha efecto de la Nialamida a diferentes dosis. Abajo: administración de adrenalina 5 minutos, 15 minutos y 30 minutos después de la Nialamida y de acetil-colina, a los 45 minutos. Las drogas fueron administradas i.v. en solución acuosa.

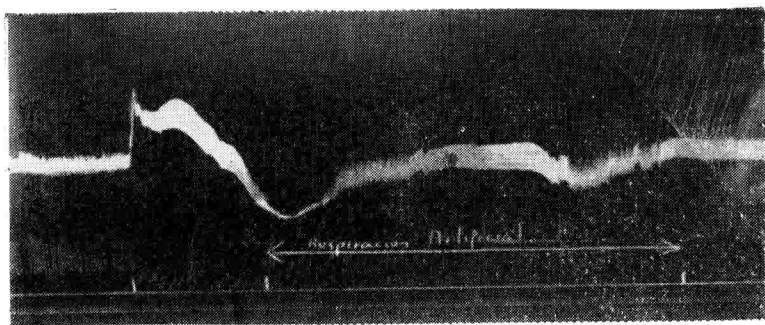


FIGURA N° 3— De arriba hacia abajo: presión sanguínea, respiración. Tiempo: cada 6 segundos. Perro anestesiado con pentobarbital sódico 35 mgrs/kg. Trazado del efecto de la adrenalina, 3 horas después de la administración de 4 dosis (100 mgrs/kilo en total) de Nialamida y recuperación del animal después de respiración artificial.

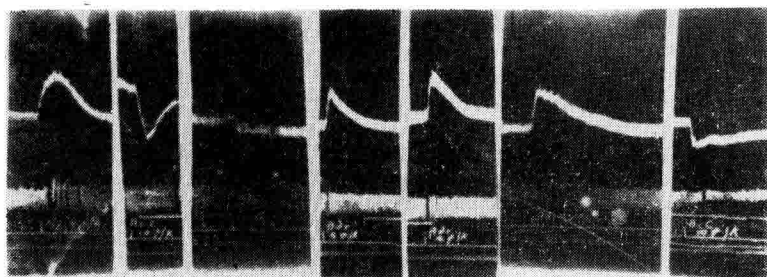


FIGURA N° 4— De arriba hacia abajo: presión sanguínea, respiración. Tiempo: cada 6 segundos. Perro anestesiado con pentobarbital sódico 35 mgrs/kilo. A la izquierda trazado del efecto de la adrenalina y de la acetil-colina, como controles antes de la administración de la iproniacida. En el centro efecto de la iproniacida. A la derecha, administración de adrenalina, 5 minutos 15 minutos y 30 minutos después de la iproniacida y de acetil-colina, a los 45 minutos. Las drogas fueron administradas i.v. en solución acuosa.

En la figura 4 podemos notar el efecto de 5 mgr/kg. i.v. de iproniacida. La ligera baja de la presión sanguínea arterial es persistente. Antes de la administración del inhibidor se aplicaron 5 microgramos/kg. de epinefrina (adrenalina) y 3 minutos después se repitió esta administración. Las respuestas a la epinefrina son sensiblemente iguales; 15 minutos después y luego a los 30 minutos, nuevas dosis

de 5 microgramos/kg. de adrenalina (epinefrina) y 10 microgramos/kg. de acetil-colina, presentan un trazado con recuperación lenta, amplio, similar en un todo al que presenta la nialamida.

La yageína da resultados en todo similares a los de la nialamida y la iproniacida, como lo pudimos comprobar en trabajos anteriores (9) (10).

CONCLUSIONES

Este trabajo muestra cómo la yageína y la nialamida son agentes inhibidores de la M.A.O., más potentes que la iproniácida, tanto *in-vitro* como *in-vivo*, siendo la yageína más activa que la nialamida pero presenta fenómenos de tipo anfetamina y es eminentemente tóxica, como lo mostramos en otra ocasión (9) (10). Estos inhibidores presentan efectos sostenidos que presumiblemente pueden atribuirse a una inactivación irreversible de la M. A. O., como sucede en la iproniácida, según ZELLER et., al (14) y HESS et., al (15).

Sin duda alguna estas drogas penetran a la zona cerebral y son más accesibles *in-vivo* que la iproniácida. Resultados similares fueron dados por SPECTOR et., al (16), como son los niveles de serotonina y de norepinefrina, menores para la iproniácida que para otros inhibidores de la M. A. O., y la elevación rápida de la serotonina producida por éstos en comparación con el lento aumento de la amina ocasionado por la iproniácida.

En el animal intacto el aumento de la presión sanguínea producido por la adrenalina es más prolongado y sostenido después de la administración de iproniácida, nialamida y yageína, y la caída de la presión ocasionada por la acetil-colina es más prolongada y sostenida después de la administración de iproniácida, de nialamida y de yageína. Estos fenómenos son realmente ocasionados por la inhibición de la M. A. O., y concuerdan con los resultados obtenidos al valorar el contenido de serotonina y norepinefrina en el tejido nervioso.

El examen de los resultados de las Tablas I y II y de la Figura 1, deja deducir fácilmente, que el efecto inhibidor sobre la M. A. O., es notable con la yageína (harmalina para algunos autores). Le sigue en su acción la Nialamida y por último la de la iproniácida. Aunque las dosis empleadas corresponden a cantidades incapaces de dar fenómenos secundarios molestos, motivo por el cual no se observaron alteraciones en la conducta del animal, debemos reconocer que la Nialamida ocupa en nuestro trabajo, un primer lugar como inhibidor de la M. A. O., porque a pesar de los satisfactorios resultados obtenidos con la yageína, estudios anteriores (9) (10) nos demostraron la peligrosidad que este alcaloide encierra no sólo por su gran toxicidad, sino por sus actividades alucinógenas y la franca inocuidad de la Nialamida.

Pudimos observar que los resultados obtenidos por nosotros comprueban los de CARLSSON et., al (8) y los de PISANTY et., al (17) y con ellos estamos de acuerdo que en estos trabajos preliminares no puede llegarse a una exacta interpretación fisiológica, pero son un aporte más en el intrincado y complejo problema de la M.A.O.

Al hacer un estudio comparativo con diferentes inhibidores de la M.A.O., podemos asegurar que el bloqueo de ésta en sí mismo no es necesario para causar una serie de fenómenos laterales o secundarios de tipo antagonista, (en contra de la opinión de ZELLER et., al) (18) porque debemos admitir que la obtención de nuevos productos cuya constitución química los hace más específicos, menos tóxicos, ocasionan fenómenos por inhibición de la M. A. O., libres de acciones secundarias y abren el camino de la terapéutica, no sólo dentro del campo neuro-psiquiátrico sino en todos aquellos territorios que se regulan principalmente por la actividad enzimática.

RECONOCIMIENTO: El autor agradece la colaboración prestada por el doctor A. Otálora, Profesor de Análisis Instrumental en la Facultad de Farmacia; y en la Facultad de Medicina, al doctor Edgar Triana, Preparador de Fisiología y Farmacología; a la señorita Bertha Bazurto, Técnica de Ciencias Fisiológicas; a la señorita Graciela Rodríguez, Preparadora de Farmacología. A la Casa Pfizer por la donación de Nialamida (NIAMID*) y a la Casa Roche por la iproniácida (MARSILID*).

RESUMEN

En este trabajo se muestra la acción inhibidora sobre la Monoaminooxidasa (M.A.O.) ocasionada por la yageína (harmalina), la nialamida y la iproniácida, tanto *in-vitro* como *in-vivo*. Se ha valorado, en cerebro de ratón, el contenido de serotonina y de norepinefrina después de la administración de estas drogas y se midió la actividad de la M.A.O.

Las aminas fueron estimadas fluorométricamente y los resultados obtenidos muestran niveles aumentados de serotonina y de norepinefrina en primer lugar, con yageína, en segundo lugar con nialamida y en tercer lugar con iproniácida.

BIBLIOGRAFIA

1. ZELLER, E. A.; BARSKY, J.; FOUST, J. R.; KIRCHHEIMER, W. F., and VAN ORDEN, L. S. *Experiencia* 8: 349, 1952.
2. BLASCHKO, H.: *Pharmacol. Rev.*, 4: 415, 1952.
3. BLASCHKO, H., RICHTER, D. y SCHLOSSMANN, H.: *Biochem J.* 31: 2187, 1937.
4. WOOLLEY, D. W. y SHAW, E.: *Proc., nat., acad., Sci., Wash.* 40: 228, 1954.
5. BRODIE B. B., PLETSCHER, A. y SHORE, P. A.: *Science* 122: 969, 1955.
6. UDENFRIEND, S. WEISSBACH, H. y BOGDANSKI D. F. *J. Neurochem.* 1.: 271, 1957.
7. ROWE, R. P.: *A. pharmacologic. Summary of nialamide, Dis Nerv. Sys.* 20: Supplement 5, 1959.
8. CARLSSON, A., LINDQVIST, M. y MAGNUSSON, T.: *Simposio Internacional de Nialamida-Jorn da Soc das Cien Med de Lisboa. CXXIII. Suplemento*: 96, 1959.
9. NÚÑEZ-OLARTE, E., CONSTAIN, C., ROSAS, F. y THEIL-KHUL, J. *Rev. Fac. Med. U. N., Bogotá*: 27, 190- 1959.
10. NÚÑEZ-OLARTE, E., CONSTAIN, C. *Rev. Fac. Med. U. N. Bogotá: En prensa.*
11. BOGDANSKY, D. F., WEISSBACH, H. y UDENFRIEND, S. J. *Neurochem.* 1: 272, 1957.
12. BOGDANSKI, D. F., PLETSCHER, A., BRODIE, B. B. y UDENFRIEND, S. J. *Pharmacol. and Exper Therap.* 117: 82, 1956.
13. SHORE, P. A. y OLIN, J. S. J. *Pharmacol. and Exper Therap.* 122: 295, 1958.
14. ZELLER, E. A., BARSKY, J. y BERMAN, E. R.- *J. Biol Chem* 214. 267, 1955.
15. HESS, S., WEISSBACH, H., REDFIELD, B. G., y UDENFRIEND, S. SHORE, P. A., BRODIE, B. B. J. *Pharmacol. and Exper Pharmacol., and Exper Therap.*, 124: 189, 1958.- *Therap.* 128: 15, 1960.
16. SPECTOR, S., SHORE, P. A., BRODIE, B. B.- *J. Pharmacol. and Exper Therap.* 128: 15, 1960.
17. PISANTY, J., PIÑEIRO, A., MOREIRA, R. y TODD, L. E. *Simposio Internacional de Nialamida-Jorn da Soc. das Cien Med. de Lisboa -CXXIII- Suplemento*: 99, 1959.
18. ZELLER, P., PLETSCHER, A., GEY, K. F., GUTMANN, H. HEGEDUS B. y STRAUB, O. *Ann N. Y. Acad. Scie.* 80: 555, 1959.

Respuesta Inmunológica en Conejos a la Infección Experimental con Gérmenes del Género *Aeromonas*

Por

RAMIRO MARTINEZ SILVA (*)

y

ANDRES SORIANO LLERAS (**)

En algunas de las infecciones naturales por gérmenes del género *Aeromonas*, ha sido posible demostrar la presencia de anticuerpos por medio de las reacciones de aglutinación y de inhibición de la hemólisis (1,2).

Como aportación al conocimiento de la inmunidad en infecciones causadas por gérmenes de este grupo, nos ha parecido interesante el estudio de la presencia de anticuerpos, momento de su aparición, títulos alcanzados y evolución durante el proceso infeccioso experimental por medio de las reacciones de aglutinación, fijación del complemento y antihemolisis.

MATERIAL Y METODOS

Se utilizaron conejos adultos de pesos entre 2.500 y 3.000 gramos. Para infectarlos se utilizó la cepa N° 461, de *Vibrio jamaicensis*, aislada de intestino en un proceso diarreico; se cultivó en agar ordinario a 37° C., durante un período de 18 horas y los gérmenes se suspendieron en solución salina fisiológica. El número de microorganismos inoculados, por vía intramuscular, en el muslo, fue de 5×10^{-4} , 10^{-5} , 3×10^{-5} , en los días 1, 7 y 23 de la experiencia.

Los conejos se sangraron a intervalos regulares, de la vena marginal de la oreja o por punción cardíaca, obteniéndose siempre el suero estérilmente. Las muestras se almacenaron en el congelador a 20° C., hasta el

día en que se practicaron las reacciones.

El contenido en anticuerpos de las diferentes muestras de sueros fue estudiado por medio de los siguientes métodos:

1) — AGLUTINACION

Se hicieron diluciones dobles progresivas de las muestras en suero fisiológico iniciándolas al 1/10, en volúmenes de 0.5 c.c., a las que se adicionaron cantidades iguales del antígeno.

El antígeno se obtuvo por cultivo, durante 18 horas a 37° C., de la cepa 461 en frascos de Roux que contenían agar ordinario a un pH de 7.4. Las colonias desarrolladas se suspendieron en suero fisiológico fenicado al 0.5%. Esta suspensión se lavó centrifugándola a 3.500 r. p. m., durante 30 minutos, retirando el líquido sobrenadante y resuspendiendo el sedimento en suero fisiológico fenicado al 0.5%. Este producto se dividió en dos fracciones:

FRACCION A: Se le adicionó suero fisiológico fenicado para darle una concentración final de 10^{-9} gérmenes por c.c. Para cerciorarnos de que la suspensión no estaba en fase rugosa y evitar así falsas reacciones positivas, se procedió a practicar la reacción de la acriflavina, consistente en añadir a 0.9 c.c., de la suspensión de gérmenes 0.1 c.c., de una solución de acriflavina al 1/1000 y dejar actuar dos horas a temperatura ambiente; al cabo de este tiempo se hizo la lectura con ayuda del aglutinoscopio; en caso

(*) Profesor de Microbiología de la Escuela de Salud Pública.

(**) Profesor Agregado de Bacteriología de la Facultad de Medicina.

de presentarse aglutinación la suspensión se desechó; si no, se utilizó considerando la como antígeno de superficie.

FRACCION B:- La otra parte fue sometida a temperatura de ebullición durante 60' en baño maría; una vez enfriada se centrifugó a 3.500 r. p. m. durante 30'; el líquido sobrenadante se descartó para eliminar antígenos solubles y el sedimento se resuspendió en solución salina fisiológica, fenicada dándole la misma concentración de gérmenes que a la fracción A. Esta suspensión se consideró como antígeno de profundidad.

2)—FIJACION DEL COMPLEMENTO.

Se siguió una modificación de la técnica de Kolmer (3). A diluciones dobles progresivas del suero, en volúmenes de 0.5 c.c., se agregaron 0.25 c.c., del antígeno (obtenido diluyendo la fracción A., al 1/5) y 0.25 de complemento previamente valorado, que contenía 2.5 unidades. Se incubó en baño maría a 37° C., durante 45-60' y se agregaron 0.5 c.c., de mezcla hemolítica, compuesta por una suspensión de eritrocitos de carnero al 2.5%, sensibilizados con 4 unidades de hemolisina. Se incubó de nuevo otros 15' y se realizó la lectura.

CUADRO N° 1

Técnica de la fijación del complemento con antígeno 461

| | | | | | | Control | Suero | Control | Control | Control |
|---------------------|------|------|------|------|------|---------|-------|----------|---------|---------|
| | | | | | | | | Antígeno | Com- | Control |
| | | | | | | | | | plemen- | Mezcla |
| | | | | | | | | | to | |
| Tubos | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |
| Suero | 0.1 | | | | | 0.1 | | | | |
| Suero fisiológico | 0.9 | 0.5 | 0.5 | 0.5 | 0.5 | 0.9 | 0.5 | | | |
| Antígeno | 0.25 | 0.25 | 0.25 | 0.25 | 0.25 | | | 0.25 | | |
| Complemento (2.5 U) | 0.25 | 0.25 | 0.25 | 0.25 | 0.25 | 0.25 | 0.25 | 0.25 | 0.25 | |
| Suero fisiológico | | | | | | 0.25 | 0.25 | 0.50 | 0.75 | 1.0 |

Baño María a 37° por 45-60'

[illegible]

Baño María a 37° por 15' Lectura

3) — REACCION DE ANTIHEMO- LISINA.

Se siguió, en líneas generales, la técnica previamente descrita (4) pero modificada en esta ocasión en lo que respecta a volúmenes, lo que permite una lectura más fácil. A las diluciones del suero en cantidades de 0.5 c.c. se agregó un volumen semejante del filtrado diluido de tal manera que con-

tuviera 4 unidades hemolíticas mínimas (es decir dilución del filtrado para que contenga 8 unidades por c. c.). La mezcla suero-hemolisina se dejó incubar a 37° durante 45 minutos y se agregó 1 c.c., de una suspensión de eritrocitos de conejo al 1%. Se incubó de nuevo a 37° durante 60' y se practicó la lectura teniendo presente el valor de los controles de la hemolisina.

Reacción de antihemolisina

CUADRO N° 2

| | | | | | | | | | | |
|-------------------------|-----|-----|-----|-----|-----|---|-----|-----|-----|----|
| Tubos | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |
| Suero | 0.1 | 0.5 | | | | | | | | |
| Suero fisiológico | 0.9 | 0.5 | 0.5 | 0.5 | 0.5 | | 0.5 | 0.5 | 0.5 | 1 |
| Filtrado (8 U. H./c.c.) | 0.5 | 0.5 | 0.5 | 0.5 | 0.5 | 1 | 0.5 | | | |

Baño María a 37° por 45'

[illegible]

RESULTADOS:

1) — MOMENTO DE APARICION DE LOS ANTICUERPOS.

A los cinco días de la primera inoculación fue posible demostrar anticuerpos con función fijadora del complemento, aglutinante y antihemolítica.

Los anticuerpos con función fijadora del complemento presentaban títulos de 1/160 (conejos 101, 104 y 106), títulos de 1/40 (conejos 102 y 103) y 1/10 (conejo 105) (Ver gráficos 1 y 2).

Los anticuerpos responsables de la aglutinación de superficie hacen su aparición a un ritmo muy semejante, encontrándose títulos análogos a los de la fijación del completo en tres casos (conejos 101, 102 y 106); el título es inferior al de la fijación del complemento en el conejo 104. (Relación 40/160) y 105, (relación 0/10); únicamente en uno de los conejos (103) el título de aglutinación supera al de fijación

del complemento (80/40) en esta fase inicial (Gráfico Nº 1).

Los anticuerpos contra los antígenos de profundidad ostentan títulos inferiores a los de los anticuerpos contra los antígenos de superficie. Los títulos oscilan de negativo (conejo 105) hasta una dilución del 1/160 (conejo 106). La relación entre títulos de aglutinación de superficie y de profundidad el quinto día de la infección es 160/160, 40/20, 80/40, 40/20, 0/0 y 160/160. (Gráfico Nº 3).

Los anticuerpos neutralizadores de la acción hemolítica de los filtrados alcanzan niveles bajos. Los títulos observados en el gráfico Nº 4 representan diluciones del suero que varían de 1/10 a 1/80, capaces de inhibir la acción de 4 unidades hemolíticas. En tres de los conejos la inhibición de la hemólisis era evidente en el suero obtenido antes de iniciar el proceso inmunitario (1/10 a 1/40). Algunos sufrieron una elevación de los anticuerpos pero en el caso del conejo 104 el

GRAFICO Nº 1

Relación entre fijación del complemento y aglutinación de superficie

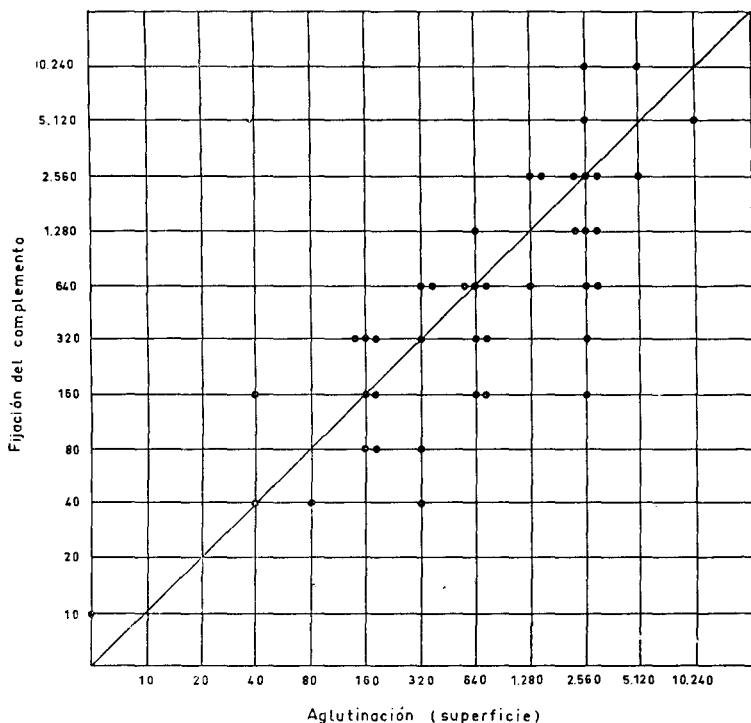
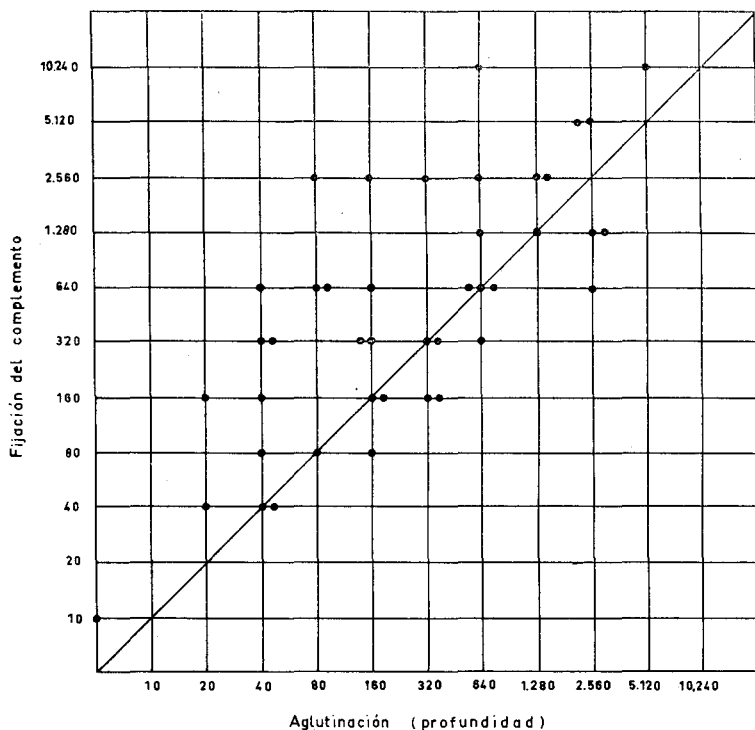


GRAFICO Nº 2

Relación entre fijación del complemento y aglutinación profunda



título encontrado antes de iniciar la infección (1/40) persistió inalterable durante los 70 días de la experiencia.

2) — TITULO.

Los niveles alcanzados por los anticuerpos en el suero varían en los distintos conejos, que responden de distinta manera a los estímulos antígenicos representados por las tres dosis. Después de la primera inoculación los títulos observados son discretos (gráfico Nº 4); ninguna de las funciones anticuerpo es demostrable en diluciones del suero superiores a 1/160; en algunos, sin embargo no es posible evidenciar anticuerpos aun a diluciones del 1/10 (conejo 105) por medio de las reacciones de aglutinación de superficie y de profundidad, pero encontrándose títulos de fijación del complemento del 1/10 y de antihemólisis al 1/20.

Tras una segunda inoculación el nivel de los anticuerpos se eleva hasta

alcanzar un título considerable 9 días más tarde, sobre todo en lo que se refiere a los anticuerpos demostrables por medio de la fijación del complemento y por las técnicas de aglutinación. El título mayor es alcanzado entre los 9 y los 34 días, después de la tercera dosis infectante, disminuyendo posteriormente de una manera gradual. Esta disminución hace llegar el título a un nivel semejante al observado tras la segunda dosis.

Por lo que respecta a la reacción de antihemolisina después de un ligero ascenso, tras la primera inyección, los títulos observados se mantienen muy estables.

A los 70 días de haber iniciado, la serie de tres inoculaciones y a los 45 de la última dosis los títulos más elevados los presentan los anticuerpos aglutinantes con diluciones del 1/2560, mientras que los títulos inferiores corresponden a los anticuerpos con función antihemolítica.

3) — PERSISTENCIA.

En general los anticuerpos, cuya aparición es evidente a los cinco días de la primera inoculación, siguen elevándose de manera progresiva. La única excepción la constituyó el conejo 106, que a los 10 días de la segunda dosis mostró un descenso del nivel de todos los anticuerpos. El título alcanzado no es muy alto pero después de la tercera inoculación hay un incremento muy notable hasta llegar a un maximum a los 34 días para dis-

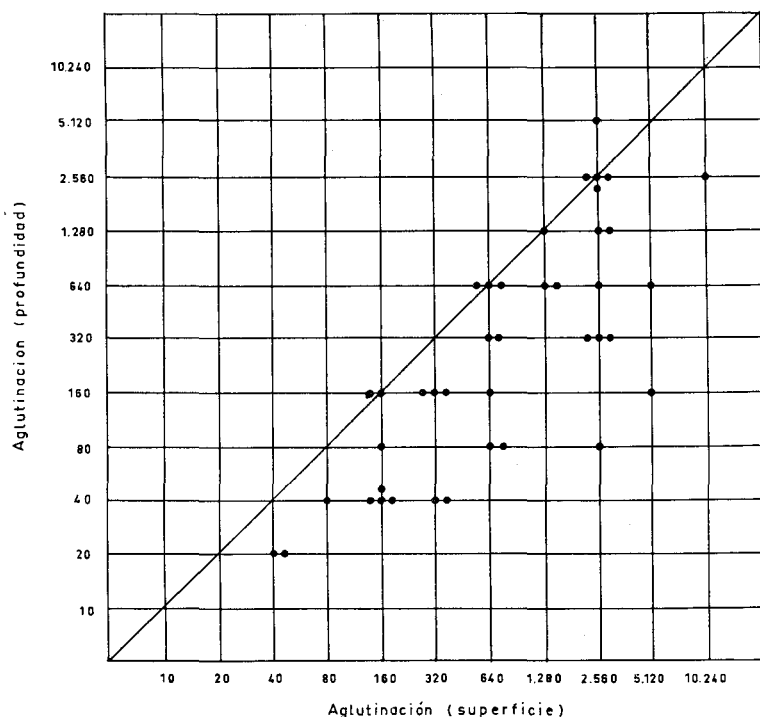
persistiendo a los 70 días con niveles muy semejantes a los que ostentan en el momento culminante; el título mayor de aglutinación de profundidad lo presentó el suero del conejo 106 a los 34 días de iniciada la infección; este título que llegó a 1/5120 a los 70 días se mantenía al 1/2560.

4) — PARALELISMO

Las diferentes reacciones utilizadas para la demostración de los anticuerpos señalan una marcha paralela tan-

GRAFICO Nº 3

Relación entre aglutinación de profundidad y de superficie



minuir después; así la fijación del complemento, que tuvo un título de 1/10240, descendió hasta niveles de 1/160 (conejo 104) a los 70 días de iniciada la inoculación. La aglutinación de superficie no presenta niveles tan elevados pero su disminución no es tan marcada; así los niveles máximos son de 1/2560, descendiendo a 1/640.

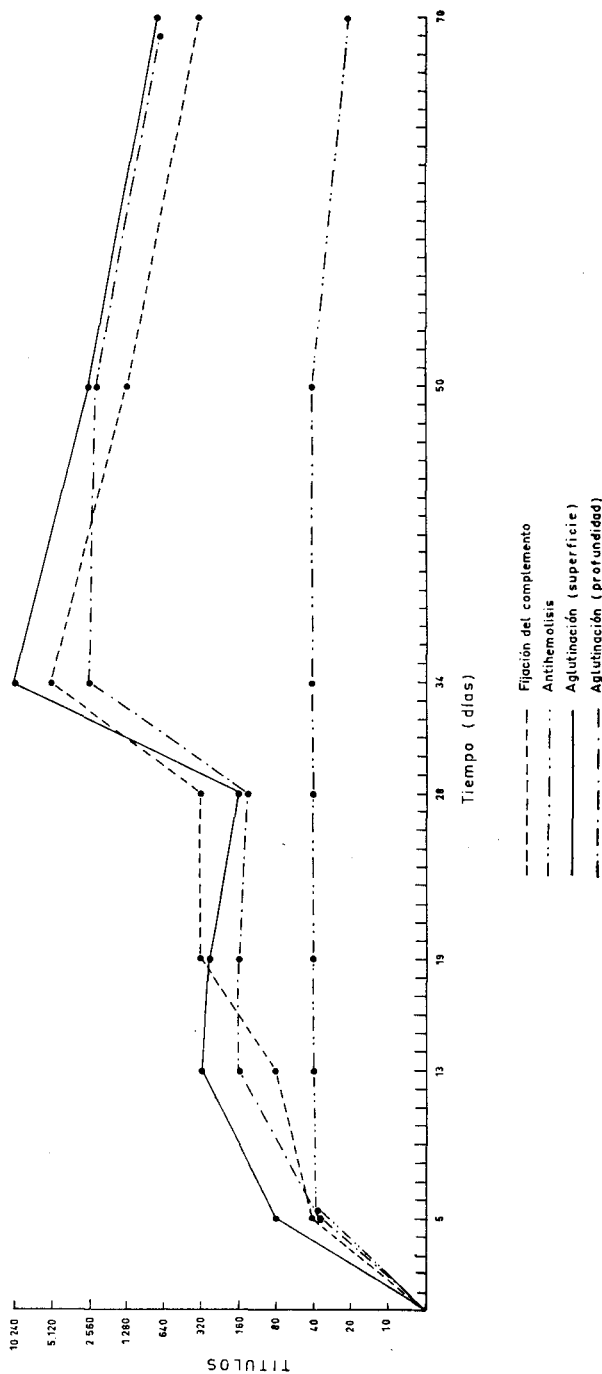
Los anticuerpos responsables de la aglutinación de profundidad presentan títulos elevados en periodos tardíos y desaparecen muy lentamente

en su aparición como en los niveles alcanzados en los periodos iniciales de la infección. (Gráficos I, II y III). No sucede lo mismo en lo que respecta a la fase tardía ya que a los 70 días los anticuerpos fijadores del complemento han disminuido notablemente mientras que los responsables de la aglutinación (superficie y profundidad), todavía presentan títulos elevados. En el gráfico Nº III se observa una desviación del título a favor de los anticuerpos responsables de la aglutinación de superficie en rela-

GRAFICO Nº 4

Conejo 103

5×10^4 i.m. 10^5 i.m. 3×10^5 i.m.



ción con los de profundidad; esta desviación se hace menos marcada para alcanzar títulos iguales o superiores a medida que avanza el proceso inmunitario.

Es muy manifiesta la diferente curva que siguen los anticuerpos neutralizadores de la hemolisina; los títulos siempre son bajos y apenas son afectados por las inoculaciones sucesivas, permaneciendo en general inalterables durante todo el proceso inmunitario.

DISCUSION

En las distintas enfermedades infecciosas la aparición de anticuerpos demostrables por diferentes reacciones no es simultánea; los períodos en que es posible ponerlos de manifiesto son variables; cuantitativa y cualitativamente se comportan de manera distinta según la fase inmunitaria en que se obtienen.

De estos hechos se derivan consecuencias prácticas que determinan el uso de diferentes reacciones antígeno-anticuerpo en las distintas épocas del proceso infeccioso. Por ejemplo en el caso de la fiebre tifoidea la aparición más precoz de anticuerpos aglutinantes dirigidos contra antígenos somáticos es de valor diagnóstico comparado con la presencia más tardía y prolongada de los anticuerpos dirigidos contra los antígenos flagelares; en esta misma enfermedad la existencia de anticuerpos que reaccionan con el antígeno somático de superficie (antígeno Vi) frecuentemente traduce la presencia del agente etiológico en individuos que han pasado la enfermedad y se han convertido en portadores (5,6,7,8).

Otro caso de enfermedad bacteriana en que las reacciones antígeno-anticuerpo siguen curso distinto lo constituye la brucelosis. En esta infección pueden encontrarse dos síndromes serológicos que corresponden a una fase precoz y a una tardía (9, 10, 11); en la primera se encuentra habitualmente un título elevado de anticuerpos con función aglutinante, un título semejante o ligeramente superior de anticuerpos incompletos demostrables por la técnica de Coombs y un título bajo de anticuerpos fijadores del complemento; en la segunda fase cuyo límite puede establecerse a los seis meses de iniciado el proceso, los títulos de aglutinación suelen ser bajos y los de fijación del complemento elevados coincidiendo con niveles altos de anticuerpos incompletos.

En nuestras experiencias la aparición de anticuerpos demostrables por

las cuatro reacciones estudiadas es un hecho constante a los pocos días de la primera inyección de gérmenes. El nivel alcanzado por medio de las diferentes reacciones es variable en la primera determinación; en los días sucesivos puede apreciarse un paralelismo especialmente notorio en lo que se refiere a pruebas de aglutinación y fijación del complemento; sin embargo los títulos alcanzados por la reacción de aglutinación de profundidad siempre son inferiores a los que se obtienen con la aglutinación de superficie y con la fijación del complemento; pero a medida que avanza el proceso infeccioso los valores se aproximan hasta llegar a superar los títulos de aglutinación profunda a los de las otras dos reacciones.

En cambio la presencia de anticuerpos demostrables por medio de la reacción de antihemolisis, si bien alcanzan títulos similares a los demostrados por otras reacciones, al quinto día de la infección, no sufren variación en el curso del proceso infeccioso. Para explicar este hecho caben tres hipótesis:

- 1) La hemolisina producida por los gérmenes de este grupo es poco antigénica.
- 2) Esta hemolisina presentaría la propiedad de algunos enzimas de no ser neutralizados en su totalidad por los anticuerpos específicos.
- 3) La hemolisina una vez liberada por el germen es neutralizada por los anticuerpos que se encuentran en el torrente circulatorio formándose un complejo hemolisina-antihemolisina que sería antigénicamente inerte.

La primera hipótesis no parece aceptable; hay hemolisinas como la S de los estreptococos que está desprovista de carácter antigénico (12); pero en el caso de la hemolisina que nos ocupa es posible demostrar, a los cinco días anticuerpos con acción inhibidora sobre cuatro unidades hemolíticas en diluciones del suero iguales a los de las otras reacciones. Además es posible obtener un antisuero con un título elevado de unidades antihemolíticas por inmunización artificial (4).

Por la misma razón tampoco es satisfactoria la segunda hipótesis. Los anticuerpos dirigidos contra enzimas (13) si no inhiben su acción en períodos precoces de la inmunización sue-

len hacerlo en un porcentaje mayor a medida que progresa el proceso inmunitario. En el caso de los anticuerpos contra la hemolisina de los gérmenes del género *Aeromonas* se presenta una neutralización a título bajo pero completa en una fase muy precoz sin que haya un incremento posterior.

La tercera hipótesis parece aceptable por el hecho de que no se registra un aumento a pesar de las repetidas dosis infectantes. Esta neutralización tendría lugar en el foco inflamatorio, lo que impediría la difusión de la hemolisina y acción posterior sobre el aparato formador de anticuerpos. No sucedería lo mismo en el caso de una inmunización artificial en que al introducir por vía intra-venosa cantidades elevadas de la hemolisina se presentaría la posibilidad de inducir la aparición de anticuerpos.

En el caso de los gérmenes que integran el género *Aeromonas* su constitución antigénica es muy variable y heterogenea hasta el punto de diferir totalmente entre sí (14). Posiblemente los representantes patógenos de este grupo aislados del hombre y de los animales sean de la complejidad antigénica de la *Salmonella*. Pero en el grupo de gérmenes del género *Aeromonas* existe una fracción antigénica común a todos ellos: la hemolisina. Sería de un gran valor práctico de-

mostrar la presencia de títulos elevados de antihemolisina en el suero de los pacientes que facilitara el diagnóstico de la infección y permitiera conocer la epidemiología de estos gérmenes. Pero resulta arriesgado el dar valor definitivo a diluciones del suero del 1/40 ó 1/80 frente a 4 unidades hemolíticas cuando en ocasiones este mismo suero es capaz de fijar el complemento en presencia de su antígeno homólogo o causar la aglutinación de las suspensiones bacterianas en diluciones del 1/10 240. A este respecto consideramos interesante el conejo 104 en cuyo suero antes de iniciarse las inoculaciones infectantes no se pudieron evidenciar anticuerpos aglutinantes o fijadores del complemento, pero que presentaba una inhibición de la acción hemolítica de 4 unidades en diluciones del 1/40. Durante todo el proceso de inoculación el título de antihemolisina permaneció inalterado mientras que los anticuerpos demostrables por aglutinación o fijación del complemento presentaron elevaciones hasta del 1/10 240. Este caso hace pensar que el conejo haya sufrido una infección natural por un germen de este grupo cuya fórmula antigénica difiera de la presentada por la cepa 461, pero que produciendo la hemolisina que les es común haya formado anticuerpos contra ella, persistiendo posteriormente sin sufrir modificaciones tras las tres dosis infectantes.

RESUMEN:

1—La infección experimental de conejos con gérmenes del género *Aeromonas* induce la formación de anticuerpos contra antígenos superficiales, profundos y hemolisina.

2—Los niveles de los anticuerpos con función aglutinante y fijadora del complemento van ascendiendo de manera variable a partir del quinto día de la infección, para alcanzar títulos máximos a los 34 días.

3—La aparición y el descenso corren paralelamente en las reacciones de aglutinación superficial y fijación del complemento, persistiendo más los anticuerpos responsables de la aglutinación de profundidad.

4—Los anticuerpos con acción inhibidora de la hemolisina tras un ligero ascenso se mantienen inalterables en todo el curso de la infección.

SUMMARY:

1—Experimental infection of rabbits with bacteria of the genus *Aeromonas* induces specific antibodies for somatic antigens and hemolysin.

2°—With relation to the agglutination and complement fixation properties of antibodies their level begins to rise from the 5th day of infection reaching its maximum on the 34th day. This rate of increase is, however, variable.

3°—In both agglutination and complement fixation tests appearance and decrease of the antibodies level follow a similar pattern.

4°—Antibodies acting as hemolysin inhibitors maintain a stable level after a slight initial increase.

Damos las gracias a la señorita Nelly Rodríguez por la ayuda prestada en la elaboración de este trabajo.

BIBLIOGRAFIA

1. CASELIZ, F. H., HOFMANN, A. und MARTINEZ SILVA, R.: Unbeschriebener Keim der Familie Pseudomonadaceae als Infektionserreger.
Zbl. Bakt., I. Abt. Orig., 170 (1957).
2. MARTINEZ SILVA, R. y SORIANO LLERAS, A.: Estudios experimentales en seis cepas de *Vibrio jamaicensis*.
Rev. Fac. Med., Bogotá, 28, 61-69 (1960).
3. KOLMER, J. A., SPAULDING E. H. and ROBINSON, H. W.: *Approval Laboratory Technic*. Appleton Century Crofts, Inc. (1951).
4. MARTINEZ SILVA, R. und CASELITZ, F. H.: Die Antihaemolysinbildung der Mikroorganismen vom Typ des *Vibrio jamaicensis*, ihre Bedeutung und Problematik.
Zschr. Tropenmed., 8, 349 (1957).
5. FELIX, A.: Detection of chronic typhoid carriers by agglutination tests.
Lancet, 2, 738-741 (1938).
6. ELIOT, C. P.: The Vi agglutination test as aid in detection of chronic typhoid carriers.
Am. J. Hyg., 31, 8-15 (1940).
7. ELIOT, C. P., and CAMERON, W. R.: Epidemiological investigation of rural typhoid with the aid of Vi agglutination test.
Am. J. Pub. Health, 31, 599-604 (1941).
8. KLEIN, M.: V antigen detection of typhoid carriers.
J. Infect. Dis. 72, 49-57 (1943).
9. FOZ, A.: Valor de la reacción de fijación del complemento en el diagnóstico de la brucelosis humana.
IV Congreso Inter. Hig. Med. Mediterraneo, 173-190 (1953).
10. FOZ, A. und ARCALIS, L.: Die Komplementbindungsreaktion in der Diagnose der menschlichen Brucellose.
Zschr. Hyg., 136, 55-66 (1953).
11. FOZ, A. et GARRIGA, S.: Relation entre la fixation du complement et les "anticorps incomplets" (test de Coombs) dans la brucellose humaine.
Rev. d'Immunol., 18, 288-298 (1954).
12. BERNHEIMER, A. W.: *Streptolysins and their inhibitors*. Streptococcal Infections, New York, Columbia (1954).
13. CINADER, B.: Antibodies against enzymes.
Ann. Rev. Microbiol., 11, 371-390. (1957).
14. CASELITZ, F. H., und SCHONEN, O.: Serologische Studien an *Vibrio jamaicensis* und verwandten Vibrionensamen.
Zschr. Tropenmed., 7, 350. (1956).