

3982

(1)

FARMACOLOGÍA

DEL

QUISTE HIDATÍDICO

por los Doctores

LEOPOLDO GIUSTI y ENRIQUE HUG

El estudio del quiste hidatídico y, sobre todo del líquido desde el punto de vista de su acción sobre el organismo, ha sido poco tratado hasta la fecha.

Los datos bibliográficos encontrados sobre toxicidad y acción fisiológica son poco numerosos y como se verá en el resumen que presentamos, los resultados que consignan los distintos autores son variables y hasta contradictorios a veces.

He aquí, en orden cronológico y muy resumidos, los datos que pudimos encontrar.

Mourson y Schlagdenhaufen (1) suponen la presencia de una ptomaina en el líquido hidatídico que debe ser causa de los accidentes. Esta resultaría del desdoblamiento de albúminas y sería un índice de la actividad nutritiva del parásito. Su abundancia probable en épocas de evolución del equinococo y su rareza en período de reposo explica la variabilidad de acción de los líquidos. Esta suposición dicho sea de paso, no la basan los autores en ningún hecho concreto y no pudo ser demostrada.

Humphry (2) experimenta en cobayos. Con 6 cc venoso consigue un aumento de la frecuencia respiratoria e irregularidad del pulso. Los síntomas se repiten con una nueva inyección. 2 cobayos mueren a las pocas horas con 6 cc por vía peritoneal.

En un perro, con 66 cc obtiene un descenso lento de presión.

Debove (3) inyecta por vía subcutánea a 3 sujetos, 1 cc de líquido filtrado, en 1 no tiene nada, otro presenta una lesión local y fugaz de urticaria, en el 3º una erupción generalizada.

Achard (4) no efectúa experiencias, pero cita los resultados negativos de Vidal, Kermisson y Korach cuyos originales no nos fué posible revisar.

Viron (5) consiguió extraer una substancia tóxica. Saturando el líquido con sulfato de amonio, deposita una substancia grisácea soluble en agua, de cuyas soluciones la precipita el alcohol. Esa substancia mata rápidamente al cobayo a la dosis de 2 egr. y es muy irritante para la conjuntiva del conejo.

Chauffard (6) no obtiene ningún resultado inyectando dos cobayos con 10 cc por vía peritoneal. Un conejo recibe 60 cc. por vía venosa, notándose únicamente un ligero aumento de temperatura.

Boinet y Chazouliere (7) estudian una ptomaina extraída del contenido de un quiste. Este estudio se aleja mucho del objeto de esta comunicación, pues se trataba de un quiste muerto por electrólisis que había sufrido una necrosis aséptica y cuyo contenido era siruposo y de color amarillo obscuro.

Los resultados conseguidos por Linossier y Barjon (8) son negativos, 20 cc. a un cobayo por vía peritoneal y 365 cc. a un conejo endovenoso sin resultado ninguno.

También son negativas las experiencias de Fuster y Godlewsky (9) en cobayos. Citan los resultados obtenidos por Tedenat en perros, cobayos y conejos, sin resultado.

Lagos García (10) inyectó de 5 a 50 cc. a cobayos y conejos sin observar trastorno, exceptuando un conejo que acusó signos de picazón. Además inyectó arenilla con objeto de provocar una siembra idáctica, sin fenómenos inmediatos.

Boidin et Laroche (11) encuentran muestras de toxicidad casi nula, al lado de otras que matan el cobayo en uno o varios días. Para obtener efectos tóxicos agregan, es necesario experimentar con líquido concentrado al vacío, matando este al cobayo a la dosis de 5 a 10 cc. Esta dosis, no concentrada, a menudo no es mortal.

Graetz (12) llega a las siguientes conclusiones:

El líquido hidatídico fresco, y libre de bacterias, no contiene toxinas ni ptomainas y se comporta sobre los animales de laboratorio, sea por vía subcutánea, venosa o intraperitoneal, aún en dosis altas, como un líquido completamente indiferente. Los dos componentes principales del líquido hida-

tídico, leucina y tirosina, tampoco producen síntomas de intoxicación.

Laubry y Parvu (13) encontraron un líquido que era tóxico para los cobayos a la dosis de 3 cc.

Dessy y Marotta (14) consiguieron efectos tóxicos en perros, inyectando por vía venosa 10 a 50 cc. Vieron que la inyección previa de pequeñas dosis evitaban los síntomas de intoxicación. Los síntomas observados eran disnea, vómitos, deposición sanguinolenta, disminución de la coagulación, taquicardia, hipotensión, paresia y muerte o reposición a las 6-8 horas.

Parisot et Simonin (15) estudian la acción del líquido hidatídico en conejos. La dosis mortal que fijan alrededor de 20 cc. produce trastornos circulatorios (hipotensión y bradicardia) y respiratorios netos. El líquido calentado a 100° durante 30 m. pierde su toxicidad. Las dosis pequeñas (1 a 3) cm. evitan la acción tóxica de dosis masivas; esta protección se establece recién a los 10 m. y ha desaparecido a las 24 horas. El líquido calentado no protegía contra una inyección ulterior. Observaron también disminución considerable de la coagulación.

ESTUDIO FARMACOLOGICO

Nuestras investigaciones han sido efectuadas con líquido hidatídico de quistes de oveja (hígado y pulmones). La forma y tamaño de los mismos era variable, a veces pequeño, con 3 a 5 cc. de líquido cada uno, otras veces alcanzaba el contenido alrededor de medio litro. No hemos encontrado variación de efecto dependiente del tamaño.

Los quistes extraídos de animales sacrificados por la mañana eran vaciados de su contenido con una jeringa, 5 a 6 horas más tarde. Los líquidos cargados a veces de arenilla se filtraban por papel o se dejaba depositar.

El líquido obtenido en esa forma, presentó casi siempre el aspecto típico de líquido cristal de roca con que se lo describe, pero a veces, presentaba una ligera opalescencia que no desaparecía aún después de repetir las filtraciones por papel.

Una vez, el aspecto del líquido fué francamente turbio

no pudiendo encontrar en el aspecto de las membranas, causas que justificaran este hecho.

Los líquidos estudiados lo fueron en número de 23, de los cuales 19 han resultado con propiedades activas y 4 inactivos o poco menos. Lo curioso es que el líquido turbio de que hablamos era precisamente uno de los inactivos.

TOXICIDAD

Pocas investigaciones tenemos hechas en este sentido.

Se inyectaron 5 perros por vía venosa: 3 con 20 cc. (1 de 9.4 kgr. muere y 2 viven) de 6.6 y 7.8 kgr. — 1 con 50 cc. (vive) de 10.4 kgr., 1 con 100 cc. (muere) de 6. kgr.

Los síntomas, en seguida de la inyección han sido de excitación. El animal grita, una vez suelto camina tambaleándose, tiene arcadas y luego vómitos repetidos. Al cabo de unos 10 minutos se echa en un rincón y se queda quieto, no responde al llamado. A las pocas horas se repusieron 2 de ellos, los otros se agravaron y terminan por morir.

Por vía peritoneal se inyectaron 3 perros con 220 cc. de 7.5 kgr. 230 cc. de 10.2 kgr. y 250 cc. de 8 kgr. En ninguno de ellos se observaron síntomas. Otro perro recibió 250 cc. por vía subcutánea. No se observaron síntomas inmediatos, pero a las 24 horas muere.

2 conejos fueron inyectados por vía venosa, uno de ellos con 20 cc., otro con 100. Síntomas inmediatos de poca importancia. El primero no presentó nada, el segundo se queda acurrucado en un rincón, luego se rasca el hocico; a los 15 minutos grita y se vuelve algo inquieto. Al cuarto de hora se tranquiliza. El primero muere al día siguiente, el segundo a los 6 días.

Estudio Experimental. — Inyectando en un perro anestesiado con cloraloso 20 cc. de líquido hidatídico por vía venosa (siempre que sea activo hemos dicho que 4 de los ejemplares estudiados resultará con muy poca toxicidad) se observa un descenso profundo de la presión arterial. La forma de la curva varía, unas veces el descenso se inicia poco después de la inyección y es brusco, en otras tarda en comenzar unos 30 a 40 segundos y baja con más lentitud. En ambos casos, los valores a que llega la presión son comparables. De 12 a 13 cm. de mercurio baja a 2 o 3 cm.

El ritmo cardíaco se acelera y, a menudo, se produjo la muerte rápidamente (alrededor de media hora después de la inyección). La curva de presión en ese caso descendía lentamente hasta llegar al valor 0. Otras veces, la mayoría, la curva comenzaba a elevarse lentamente, y al cabo de un tiempo variable, (20 minutos a 1 hora) alcanzaba casi el nivel primitivo.

La reinyección en esas condiciones de otra dosis igual, reproducía los mismos caracteres, salvo en un caso donde no produjo ninguna modificación de la curva arterial.

La respiración se volvía más profunda y acelerada casi siempre, pero este fenómeno de excitación duraba poco y unos minutos más tarde el ritmo se tranquilizaba aunque quedando más acelerado que antes de la inyección. Pocos momentos antes de la muerte, en los casos en que se observó, la respiración se hacía lenta, superficial y a veces aparecía ritmo periódico.

Otros síntomas que acompañaban a estos eran, con mayor o menor intensidad según los casos, movimientos convulsivos, quejidos a veces, ruidos intestinales, defecación muy a menudo, una vez hasta sanguinolenta.

La sangre presentó modificaciones de importancia, referente sobre todo a glóbulos blancos y coagulación.

La cifra de glóbulos blancos sufría una disminución considerable, casi en todos. Así por ejemplo, en un perro con 12.800 bajó después de la inyección a 3.000. En otro, la cifra descendió de 2.400 a 800.

Referente a coagulación, es la regla observar una incoagulabilidad absoluta después de la inyección y si a veces no desaparece por completo, se retarda considerablemente.

La inyección subcutánea de 40 cc. no produjo ninguno de los síntomas antes dicho.

Un perro que había recibido 2 egr. de atropina por vía venosa antes de la inyección, presentó a pesar de ello, un choque típico con líquido hidatídico.

La adrenalina y el cloruro de bario producían los efectos acostumbrados en animales en pleno choque, pero el ascenso de presión provocado por estas sustancias no se mantenía.

El macerado de membrana produjo un efecto parecido. Se recogieron 10 grs. de membrana (de vesículas hijas) que se lavaron dos veces con solución fisiológica, luego se tritu-

raron con arena y 50 cc. de suero fisiológico. Se deja en contacto 15 minutos y se filtra. 20 cc. de ese macerado produjeron descenso gradual de la presión, leucopenia y disminución de la coagulabilidad.

El líquido calentado produce absolutamente el mismo efecto. Uno de ellos fué calentado a 90° durante 2 m. y otro fué hervido directamente durante 10 m., inyectándose las dosis habituales.

La desecación al baño maría le hace perder parte en su actividad. Es necesario, para obtener lo que habitualmente producen 20 cc. de líquido fresco, inyectar el residuo de unos 100 cc. redisueltos en una pequeña cantidad de agua.

En otras especies hemos observado los siguientes hechos: En un conejo no anestesiado, la presión se modificó poco con inyección venosa de 10 cc. En cambio, la sangre que antes coagulaba en 7 m., se volvió incoagulable. Lo mismo se observó en un gato inyectado con 25 cc. Una vizcacha presentó en cambio, signos más completos y parecidos a los de perro, con sólo 5 cc. Descenso brusco de presión leucopenia (de 16.200 a 2.600) e incoagulabilidad.

Estas investigaciones demostraban que nos hallábamos en presencia de un fenómeno de choque, sus síntomas salientes, (hipotensión, incoagulabilidad y leucopenia) eran constantes y netos.

Sospechando la posible presencia de albumosas en el líquido hidatídico, que dieran lugar a estos fenómenos, orientamos nuestras investigaciones en ese sentido y comenzamos por repetir las experiencias clásicas para compararlas con la peptona.

Fenómeno de Taquifilaxia. — Ya hemos dicho que la reinyección de una nueva dosis de líquido hidatídico produjo casi siempre una hipotensión parecida a la primera inyección, salvo en un caso donde la curva arterial no acusó modificación alguna.

Las inyecciones lentas de peptona evitan el choque que produce las inyecciones bruscas de esa substancia.

Nos propusimos averiguar el asunto con líquido hidatídico. Un perro, de 9.800 gramos recibe 20 cc. de líquido hidatídico por vía venosa, la inyección tarda 5 minutos. Obsérvase ligeros descensos de presión y respiraciones superficiales. Se repone pronto, hay leucopenia de 4.200 a 1.800. A los 2 5 minutos recibe 20 cc. por inyección rápida, no hay

modificaciones de presión. 15 minutos más tarde le inoculamos 50 cc., se produce un ligero descenso; a los 5 minutos, luego otros 100 cc. el descenso de presión se acentúa algo (de 110 m. Hg. a 90). Todas las tomas de sangre coagularon en el mismo espacio de tiempo, 3 m.

Otro perro recibe 5 cm³ de líquido en dos minutos, a los 15 m. se le inyecta otros 20 cc. rápidamente y la presión descende mucho, pero hay pocas modificaciones de la coagulabilidad de la sangre.

Un tercer perro se le inyecta 5 cc. de líquido hervido durante 5 minutos. La inyección dura 2 minutos. A los 20 m. recibe 20 cc³ de líquido fresco. La curva no se modifica y la coagulación tarda 2 m. más en producirse. Un perro testigo presenta una caída brusca de presión con 20 cc.

Resumiendo, la taquifilaxia con líquido hidatídico se produce en el perro. No es constante y a veces aparece con cierta dificultad, pero lo cierto es, que hemos podido obtenerlo tres veces con líquido hidatídico fresco y una con líquido hervido. Este solo hecho nos pone en evidencia la resistencia a la ebullición del factor productor del choque.

En otras experiencias tratamos de ver la relación entre peptona y líquido hidatídico, inyectando primero una de ellas y luego la otra. Las experiencias habiendo resultado negativas, no insistiremos en los detalles. La inyección previa, lenta o rápida de peptona no impidió el choque con líquido hidatídico, como tampoco la inyección rápida o lenta de éste evitó el choque con peptona. De acuerdo con esto, no podíamos admitir que la substancia productora del choque contenida en el líquido hidatídico fuera igual a la contenida en la peptona.

Conocido es el papel que desempeña el hígado sobre la coagulación sanguínea por choque peptónico. En tal sentido averiguamos cómo se comportaba el líquido hidatídico.

Un perro con fístula de Eck recibe 20 cc. de líquido hidatídico; se produce el descenso de presión brusco, la sangre que antes coagulaba en un minuto, a los 10 m. de la inyección tarda algo menos en coagular. En un testigo produjo incoagulabilidad.

En otro perro se retardó el tiempo de coagulación: la presión en pésimas condiciones (3 cm. Hg.) no sufre variaciones con 25 cc. La sangre también en malas condiciones tardaba antes de la inyección 20 minutos en coagular, y des-

pués de ella una hora y media. No debemos darle mucho valor a esta experiencia por las malas condiciones del animal.

En otro perro se interrumpió la circulación hepática, pinzando el hileo. En seguida se inyectan 25 cc. y a los 6 minutos se restablece la circulación hepática. Las tomas de sangre hechas antes y después de la inyección tardaron todas 4 minutos en coagular.

Estas experiencias demuestran que, lo mismo que para la peptona, es necesario el hígado para que se produzcan la incoagulabilidad. Sin embargo, una experiencia hecha en otro sentido, no nos confirmó ese resultado. Se tomó un hígado de perro y se lo lavó rápidamente por perfusión, con un litro de líquido de Ringer. Luego se hizo una perfusión lenta con líquido hidatídico y se recogió este último después de su pasaje por el órgano. Una perfusión en estas condiciones con una solución de peptona, impide la coagulación in vitro. El líquido hidatídico después de su pasaje por el hígado no modificó el tiempo de coagulación.

Por lo tanto, no podíamos admitir que la substancia productora del choque fuera idéntica a la contenida en la peptona Witte constituida como ya se sabe por albumosas. En vista de esto, encaminamos nuestras investigaciones hacia cuerpos más sencillos. Ya era conocida la presencia de abundante cantidad de aminoácidos en el residuo del líquido hidatídico, era lógico suponer la presencia de uno de ellos o de otro cuerpo simple como factor activo productor del choque, por ejemplo la histamina o sus derivados, ergamina, etc., colorimétricamente se encuentra 2 a 10 mgr. de histidina por 100 cc., no hay relación entre el tenor de histamina y el poder hipotensor.

Para poner en evidencia su probable presencia, hemos hecho una serie de experimentos. Solubilidad del residuo, 100 cc. de líquido muy activo fueron evaporados a temperatura ambiente. El residuo se trató por cloroformo primero y por alcohol absoluto luego, ambos libres. Evaporados los solventes, se retomaron en solución fisiológica los residuos. Estos últimos no resultaron activos. El residuo primero retomado con agua destilada produjo un choque típico. La substancia activa es, pues, insoluble o casi, en cloroformo y alcohol absoluto tibio.

Una porción de líquido fué ultrafiltrado por una membrana de colodion. 15 cc. del ultrafiltrado demostraron ser

activos. Por lo tanto, la substancia activa debe ser considerada como un producto de desorganización avanzada de las proteínas, es decir, una substancia con los caracteres de los cristaloides.

Un reducido número de experiencias tendieron a demostrar la identidad de acción entre el líquido hidatídico y la histamina, aunque sin conseguir ese objeto.

Útero aislado de cobaya. — Un cuerno de útero de cobaya virgen, bañado con líquido de Ringer, saturado de oxígeno por burbujeo continuo. El líquido hidatídico demostró ser muy activo. Una dilución del mismo al 1 por 10000 provocaba un aumento de tonicidad evidente comparable al producido por una dilución de ergamina al 3 por 10.000.000. El efecto con ambas substancias no alteraba el órgano, bastaba lavar con Ringer para que inmediatamente entrara en relajación. Sobre el tono bronquial, los resultados han sido opuestos. La cantidad de 20 cc. que produjo el efecto típico sobre la presión arterial provocó la pérdida del tono bronquial en un perro (con respiración artificial e inscripción de la amplitud respiratoria). La inyección de 1/5 de milígramo de ergamina inyectada después produjo su acción clásica de constricción bronquial.

Intestino aislado de conejo. — Demostró ser muy activo. Una dilución al 1 por 10000 no produjo nada apreciable, pero una dilución al 1 por 1000 produjo un aumento de tono y contracciones rítmicas más amplias, se lava con Ringer a los dos minutos, pero el órgano en vez de relajarse continúa aumentando su tonicidad. Una gota de adrenalina disminuye casi instantáneamente el tono por debajo de su nivel primitivo.

Corazón aislado de rana y sapo. — Comprobamos que el líquido hidatídico fué completamente inactivo, pues en un caso, no modificó en absoluto los latidos.

Los otros líquidos ensayados puros en número de 3 produjeron pequeñas variaciones inconstantes de ritmos al cambiar el líquido, pero a los pocos minutos se veía al órgano latir en perfectas condiciones.

Es lógico explicar que el fracaso parcial del primer líquido por una insuficiencia de sales, probablemente calcio.

Sobre otros órganos aislados de ranas (exófago e intestino), observamos tener muy poca acción. Agregando un cc³ de líquido hidatídico en el Ringer donde bañaban los ór-

ganos no había modificación ninguna. Cambiando totalmente el Ringer por líquido hidatídico se producía una ligera disminución del tono (más visible sobre el intestino) sin alteración de las contracciones periódicas.

DISCUSION

Esta investigación no pretende llegar a conclusiones definitivas; nos hallábamos entregados de lleno en un momento interesante de la misma, cuando la fecha del Congreso médico nos obligó a redactar el estado actual de nuestras experiencias no terminadas.

Desde el momento que las experiencias previas nos mostraron que estábamos en presencia de un líquido de poca toxicidad en sí, pero de acción de choque intenso, encaminamos las investigaciones para resolver las causas productoras del mismo.

Debíamos ante todo, descartar el choque anafiláctico. Si bien el perro no es portador de quistes, pudiera considerarse que los vermes intestinales que alberga con tanta frecuencia ya sean (tenia echinococos o alguna especie distinta) fuera causa suficiente de sensibilización. Esta hipótesis poco probable queda ampliamente eliminada a nuestro modo de ver. La provocación del choque en otras especies (gato, conejo y vizeacha) y la acción idéntica producida por líquidos hervidos, creemos que sean indicaciones suficientes para descartarla.

Quedaban por considerar los choques medicamentosos y nuestras suposiciones se dirigieron hacia los más comunes en primer término las albumosas. La falta absoluta o casi de estos cuerpos en el líquido hidatídico, así como la diferencia con el choque peptónico verdadero y el resultado activo del líquido ultrafiltrado no nos permiten aceptar como cierta esta suposición.

Por indicación de nuestro maestro el Dr. Houssay, nos propusimos averiguar la semejanza de acción entre un compuesto químicamente más sencillo, la histamina, cuya actividad como productor de fenómenos de choque era ya conocido. Los resultados ya se conocen. Identidad de acción sobre útero aislado de cobaya, pero acción diametralmente opuesta sobre bronquio de perro. He aquí en síntesis el estado actual de nuestras investigaciones, nos proponemos con-

tinuarla para tratar de individualizar el cuerpo activo y una vez que tengamos un concepto científico de la cuestión, hacer un estudio somero con quistes y líquidos obtenidos en otras especies, en primer término de hombre.

Algunos de los accidentes tan conocidos después de punciones o pequeños derrames de líquido en el hombre y la tendencia en estos últimos años a explicarlos únicamente por fenómenos de anafilaxia, encontrarían quizá a la luz de nuevas experiencias, una explicación, más simplista cuál es la acción del choque, producido por una substancia química determinada.

(Instituto de Fisiología de la Facultad de Medicina y Laboratorio de Fisiología de la Facultad de Agronomía y Veterinaria de Buenos Aires).

(Trabajo presentado al Segundo Congreso Nacional de Medicina — Octubre, 1922) .

BIBLIOGRAFIA

- (1) C. R. Acad .Sc. 1882 p. 791.
 - (2) The Lancet 1887, T. I, p. 120.
 - (3) Semaine med. 1887, p. 507.
 - (4) Arch. Gen. Med. 1888, p. 410 y 572.
 - (5) Arch. med. Exp. et d'Auab Path 1892, p. 136.
 - (6) Semaine med. 1896, p. 265.
 - (7) Rev. de med. 1888, p. 845.
 - (8) Soc. med. des Hop 1900, p. 1172.
 - (9) Arch. gen. de med. 1905, p. 1294.
 - (10) Tesis Buenos Aires 1908.
 - (11) Presse medicale 1910, p. 329.
 - (12) Centralblatt fur Bakteriologie 1910.
 - (13) Soc. med. des Hop 1910, p. 412.
 - (14) Rev. Soc. Med. Arg. 1912, p. 373.
 - (15) C. R. Soc. Biol. 1920, p. 74 y 149.
-