

REVISTA MEDICA HONDUREÑA, VOL. 61 - No. 1, ENE. - FEB. - MAR., 1993

Revista **MEDICA** Hondureña



ORGANO DEL
COLEGIO MEDICO DE HONDURAS

EDITORIAL

Por una omisión involuntaria, en el No. 2, del Volumen 60 (correspondiente al año 1992), no se publicó el nombre del Editoralista. En esta oportunidad, en desagravio al autor, publicamos nuevamente este artículo, Obra del Dr. Tito H. Cárcamo Tercero.

EN LA SALA DE ESPERA

En el ejercicio diario de nuestra profesión, pocos ambientes sociales son tan propicios para descubrir insospechadas facetas de la personalidad humana, como LA SALA DE ESPERA de nuestros consultorios. Mientras el médico en el interior de su cubículo, se batea brazo partido escribiendo la "anamnesis" de su paciente, haciéndole al mismo tiempo una exploración anatómica general, en la sala de espera y una vez que se ha roto el hielo de los primeros minutos, nuestros pacientes, mirándose tímidamente unos a otros mientras llega su turno, van hilvanando interesantísimas conversaciones siempre dentro del campo de la Medicina.

Quien Honduras tenemos tan buenos médicos que ya casi nadie viaja al exterior en busca de salud - comenta una joven señora que recientemente fue operada con éxito en el Hospital Viera; pero, replica otro paciente que está a su lado: tengan mucho cuidado con esos especialistas que se anuncian en los periódicos del país en forma tan repetitiva como la Coca-Cola. Si se habla del Sida - por ejemplo -, salen a relucir con lujo de detalles, todos los síntomas que conducen al paciente a su desenlace final; se citan -incluso- nombres de aquellas personalidades de fama mundial que por su causa han muerto, como Ruck Hudson y Liberace; si se menciona el Sarampión, no faltará una dama que hará el relato del cuadro que amagó la vida de su hijo y describirá la complicación pulmonar que lo tuvo al borde de la muerte.

Otro contertuliano hablará de la diabetes con sus dosis de insulina;-o del colesterol y los triglicéridos que los mantiene altísimos por más que haya dejado de comer mantequilla rala y pupusas de chicharrones; y, así se va animando una interesante reunión social, a expensas de la Patología General.

Cada cual, cuando toma el relato de su caso, emplea términos médicos cada vez más sofisticados para demostrar su erudición; del Cólera, del Dengue o de los Virus se habla sin respeto alguno; y, de las alteraciones electrolíticas...no digamos

Tengo una hipocalcemia tan seria, que paso temeroso de fracturarme-comentar de alguna paciente obesa y menopáusica, y como la terminología médica es totalmente desconocida para la mayoría y, como observa que sus oyentes la miran con gesto de respeto y admiración, no tardará en hablar profusamente sobre la terrible osteoporosis.

La charla se prolonga con entusiasmo; cada cual va aportando su granito de arena configurándose EN LA SALA DE ESPERA todo un simposium, que ya lo quisieran para sí los principiantes de la carrera de Medicina.

La tertulia ha sido tan amena que las horas de espera se han ido volando, hasta que es interrumpida por la cálida voz de una guapa enfermera que en tono maternal dice: ¡QUE PASE EL SIGUIENTE PACIENTE!

. Dr. Tito H. Cárcamo Tercero

Anestesia Intravenosa Total Para Cirugía Mayor Asociación Midazolam Fentanyl-Atracurio

Dra. Guadalupe Fortín Pineda, Dr. Reniery Núñez Canales

RESUMEN

Se administro anestesia intravenosa total con midazolam, fentanyl y atracurio como relajante muscular a diez pacientes con clasificación ASA I y II, sometidos a cirugía electiva mayor, obteniéndose hipnosis, analgesia y relajación muscular adecuada con estabilidad cardiovascular. Se presento disminución significativa ($P < 0.02$) de la saturación de oxígeno durante la inducción.

INTRODUCCION

En la anestesia general se necesita proporcionar al paciente: hipnosis, analgesia, relajación muscular y depresión de los reflejos del sistema nervioso autónomo.

Actualmente hay una tendencia a disminuir o evitar el empleo de vapores anestésicos y así bajar el riesgo de toxicidad al paciente y al personal que labora en sala de operaciones.

Se ha iniciado el uso de la anestesia intravenosa total que se define como "la técnica donde hipnosis, analgesia y relajación muscular son proporcionadas por drogas administradas por vía intravenosa sin el uso de vapores anestésicos (inclusive el oxido nitroso)"⁽²⁾.

El midazolam es una benzodiazepina soluble en agua. El inicio de acción es relativamente rápido comparado con otras benzodiazepinas,⁽²⁾ si se compara con el thiopental, su inicio de acción es prolongado con gran variación^(3,4) en la dosis requerida para la inducción. Su vida media es de 185 minutos, aumentando en la vejez.⁽²⁾

Se ha demostrado que el midazolam en combinación con el fentanyl y ventilación controlada proporciona hipnosis y analgesia satisfactoria⁽⁵⁾

El atracurio es un relajante muscular no despolarizante de acción intermedia sintetizado para ser degradado por eliminación de Hofmann y por hidrólisis enzimático tipo Ester⁽⁶⁾. Tiene la ventaja de poder usarse en pacientes con insuficiencia renal o hepática ya que su metabolismo es independiente del riñón y del hígado⁽⁷⁾.

Se ha reportado que dosis menores de 0.6mg/Kg. raramente se asocian con cambios cardiovasculares;

Hospital Mario C.
Rivas Servicio de
Anestesiología
Centro
Quirúrgico San
Pedro Sula,
Cortes. *Medico
Anestesiólogo
Base.

Dosis mayores pueden causar liberación de histamina

MATERIAL Y METODOS

Se estudiaron diez pacientes del sexo masculino y femenino, entre 20 y 50 años de edad, con un peso entre 40 y 70 Kg., con clasificación de estado físico ASA I y II. Sometidos a procedimientos quirúrgicos electivos que ameritan relajación muscular.

Los pacientes recibieron como medicación preanestesia: sulfato de atropina 0.5 mg I.M., midazolam 2.5 mg I.M., media hora antes de la cirugía.

La inducción de la anestesia se realizó con fentanyl 3 mcg/kg, midazolam 0.3 mg/kg. Para facilitar la intubación orotraqueal se administró besilato de atracurio 0.4mg/ kg en 15 segundos. Todos administrados en bolo y en forma secuencial por vía endovenosa. Tres minutos después de administrar el relajante muscular se efectuó la intubación.

El mantenimiento de la anestesia se realizó por medio de infusión de midazolam inmediatamente después de la intubación orotraqueal. La concentración que se utilizó fue de 120 Mg./ml. Esta se obtiene al diluir 30 mg de midazolam en 244 ml de solución fisiológica. La infusión de atracurio se inició a los 25 minutos después de haber administrado la dosis de inducción. La concentración que se utilizó fue de 200 Mg./ml. Esta se obtiene al diluir 50 mg de atracurio en 245 ml de solución fisiológica. El fentanyl se administró en forma fraccionada a una dosis de 2 Mg./kg.

La primera dosis 2 minutos antes de la incisión quirúrgica; luego cada 30 minutos. Por vía inhalatoria se administró únicamente oxígeno al 100%.

Los pacientes se monitorizaron con estetoscopio precordial y esofágico,

monitor cardíaco derivación DII, presión arterial con monitor digital VITA-STAT, saturación de oxígeno con oxímetro de pulso NELLCOR.

RESULTADOS

Se estudiaron 10 pacientes del sexo masculino y femenino: el promedio de edad fue de 39 años; el promedio del peso fue de 56 kg. Los procedimientos quirúrgicos que se realizaron fueron 6 colecistectomías, 3 histerectomías abdominales, 1 cardiomiectomía de Heller.

RANGO	Fentanyl (mcg)	Midazolam (Mg)	Atracurio (Mg)
X	120 - 200	12 - 18	20 - 30
X	176	15	25
X	25.5	2.5	2.4

CUADRO II

DOSIS DE MANTENIMIENTO

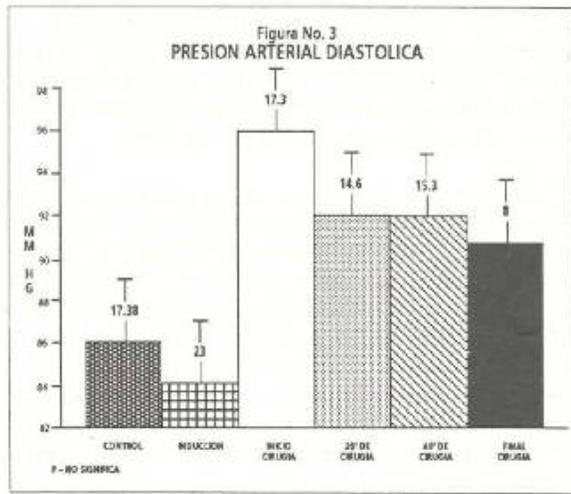
RANGO	Fentanyl (mcg)	Midazolam (Mg)	Atracurio (Mg)
X	200 - 430	11 - 30	15 - 50
X	320	16	27
S	81	6	13

La duración de la cirugía fue entre 58 y 112 minutos (X: 69).

En los cuadros 1 y 2 se muestra la dosis de inducción y de mantenimiento del fentanyl, midazolam y atracurio.

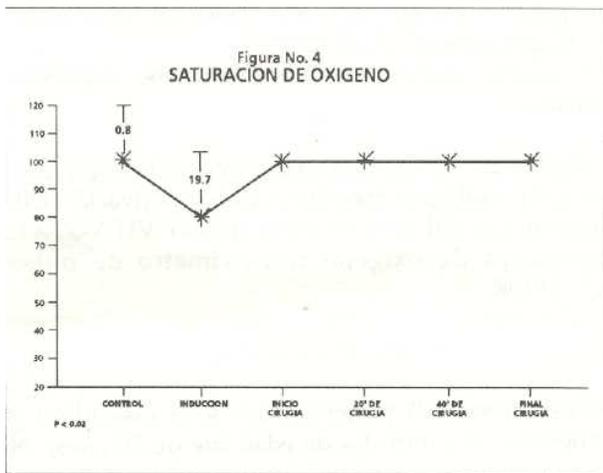
En el cuadro No.3 se observa el tiempo de infusión del midazolam y atracurio. La dosis de mantenimiento para el midazolam fue de 4.8 mg/kg/minuto + 1.5 meg. La dosis de mantenimiento para el atracurio fue del 0.3 meg/kg/minuto + 1 meg.

El inicio de la ventilación espontánea se



Fueron significativos, observándose una disminución durante la inducción e intubación orotraqueal. (Figura I, II y III).

La saturación de oxígeno de control fue de 99.4 ± 0.8 ; durante la inducción fue de 83.5 ± 19 . La disminución fue significativa $P < 0.02$ (Figura IV).



presento a los 33 minutos ± 7 después de la última dosis de fentanyl; a los 13 minutos ± 7 después de suspender la infusión de midazolam y a los 11 minutos ± 6 después de suspender la infusión de atracurio. (Cuadro 4).

El tiempo entre la finalización de la cirugía y la respuesta a estímulos verbales fue de 30 minutos ± 12 . Los cambios en la frecuencia cardíaca y presión arterial no

CUADRO III

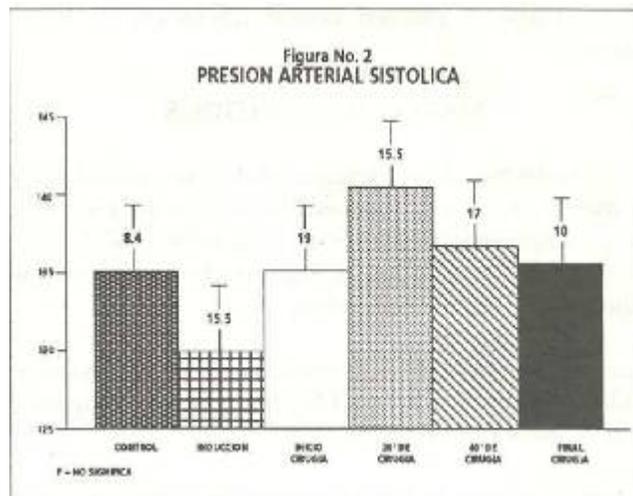
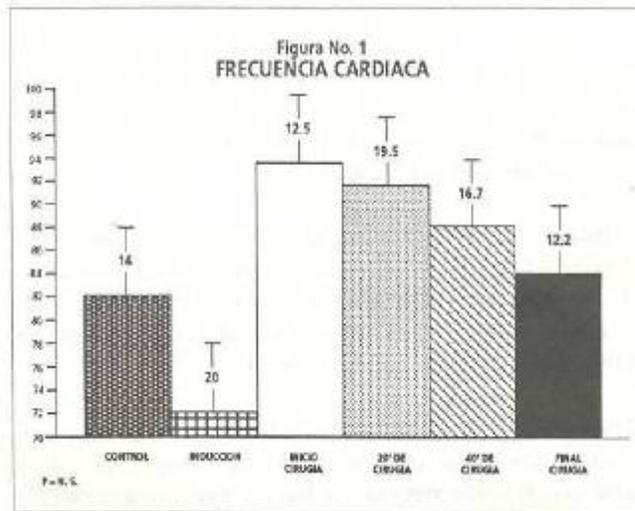
DURACION DE LA INFUSION (minutos)

RANGO	Midazolam	Atracurio
	45 – 120	25 – 97
X	63	46
S	25.5	23

CUADRO IV

TIEMPO ENTRE SUSPENSIÓN DEL MEDICAMENTO E INICIO DE LA VENTILACION (minutos)

RANGO	Fentanyl	Midazolam	Atracurio
	20 – 42	5 – 22	2 – 20
X	33	13	11



DISCUSION

Frecuentemente es usado el termino anestesia intravenosa total, incluyendo oxido nitroso. Sin embargo, lo único que se administra por vía inhalatoria en esta técnica anestésica es oxígeno o una combinación oxígeno/aire.

En nuestro estudio, en la inducción anestésica, después de la administración del midazolam se presento disminución en la saturados de oxígeno $P < 0.02$. Esto se ha atribuido a una disminución en el volumen corriente; deprime directamente el centro respiratorio. ⁽³⁾-

Se ha reportado que dosis mayores de 0. 2 mg/kg, disminuyen la saturación de oxígeno por provocar apnea prolongada ⁽⁷⁻⁹⁾-

Hay que tomar en cuenta el uso previo del fentanyl que también provoca depresión respiratoria ⁽⁵⁾

Durante la intubación traqueal a menudo se presenta taquicardia e hipertensión arterial la cual puede ser provocada por activación de los reflejos simpáticos ^{ao)} Nosotros encontramos una disminución no significativa de estos parámetros, lo cual es de beneficio para los pacientes con enfermedad cardiovascular intracranial.

Durante la inducción y mantenimiento de la anestesia no encontramos alteraciones del ritmo cardiaco.

La dosis de inducción para el midazolam fue de 15 mg + 2. 5. La dosis de mantenimiento que nosotros encontramos fue de 4. 8 Mg./kg/minuto + 1.5. Se ha reportado que la dosis de midazolam en infusión es de 2.16 Mg. /kg/ minuto ⁽²⁾- La dosis dependerá si se ha incluido oxido nitroso en la técnica anestésica, tipo de cirugía y edad del paciente.

La dosis de inducción para el atracurio fue de 25 mg + 2.4; la dosis de mantenimiento fue de 10. 3 Mg./kg/ minuto + 1. Se ha encontrado que la dosis de infusión para el atracurio usando oxido nitroso y morfina es de 6.2 meg/ kg/minuto + 0. 5.

Se ha reportado que la desventaja de esta técnica es la depresión respiratoria por lo que es necesario el uso de naloxona ⁽⁵⁾ En este estudio se revirtió la acción del fentanyl en dos pacientes. En un paciente se revirtió la acción del atracurio; no hubo

la necesidad de revertir la acción del midazolam. Ninguno necesito ventilación Mecánica postoperatoria. El tiempo entre la finalización de la cirugía y la respuesta a estímulos verbales fue de 30 minutos + 12. 6.

CONCLUSIONES

La anestesia intravenosa total con midazolam-fentanyl, usando como relajante muscular el atracurio es un método anestésico seguro que proporciona hipnosis, analgesia y relajación satisfactoria con estabilidad hemodinámica.

Una de sus indicaciones seria en los pacientes con enfermedad cardiovascular.

BIBLIOGRAFIA.

1. Miguel Ángel Nalda Felipe. "De la neuroleptoanalgesia a la anestesia analgésica". Salvat Mexicana de Ediciones. Segunda Edición, 1989. Paginas3-7.
2. ANilsonM.D.andM.P.Persson,M.Pharm.'Total intravenous Anesthesia Is there a future for midazolam? Acta Anesthesiology. Scand. 1988: 32, Supplementum 87: 6-10.
3. KantoJ., S. Jovalls, Vuori A. "Effect of different kinds of premeditation on the induction properties of midazolam". Br. J. Anaest. 1982: 54: 507-511.
4. Pakkanen A., KantoJ. "Midazolam compared with this open tone as an induction agent. Acta anesthesia Scand 1982: 26: 143-146.
5. Nilsson A., Tamsen A., Persson P. "Midazolamfentanyl anesthesia for major surgery plasma levels of midazolam during prolonged total in travenous anesthesia. Acta Anaesthesiol. Scand 1986: 30: 66-69.
6. Vladimir Nigrovic, M.D. Melissa Aven,B.S.,Aron Wajskoi, M.D. "Enzymatic Hydrolysis of atracurium in vivo. Anesthesiology 62: 606-

7. Paul G. Barash, M.D., Bruce F. Cullen, M.D., Robert K. Stoelting, M.D., Clinical

printed in the United States of America.
Chapter 13, page: 350.

8. Ronald D. Miller, M. D., Stephen M. Rupp, M. D. Dennis M. Fisher, M.D_v Roy Cronnelly, Ph. D., M. D. Mark R. Faney, M. D., Yung J. Sohn, M. D., Clinical Pharmacology of Vecuronium and Atracurium Anesthesiology 61: 444 - 453, 1984.
9. Dawn P. Desiderio, M.D. "Anestesia intravenosa total para cirugia toraxica. Asodadon Midazolam-Alfentanyl". XV Curso Anual de Actualization en Anestesiología, México, D.F., Julio, 1989.

10. John Bullington, M.n.. Stephanie M. Movnton Perry, M.D., James Rigby, Ph.L\etal. "Theeffect of advancing age on the sympathetic response to laryngoscopy and tracheal intubations". Anesth. Analg. 1989; 68: 603^608.
11. Dorene A. O'Hara, M.D. M.S.E., Garrett J. Derbyshire, M.S.E.E., M.D.Ph.D., Frank J. Overdyk, M.S., M.D., Daniel K. Bogen, M.D. Ph. D. Bryan E. Marshall, M.D. F.R.C.P. Closed-Loop Infusion of atracurium with four different anesthetic. Tech niques Anesthesiology. 74: 258-263, 1991.

Prueba de Provocación Bronquial Con Histamina en Niños Tosedores Crónicos

Dr. Cristian Kafie L.

INTRODUCCION

La tos crónica en un paciente sin obstrucción bronquial constituye un difícil problema diagnóstico y terapéutico. La tos puede ser causada por una amplia variedad de condiciones; se presenta como una respuesta refleja del aparato respiratorio frente a la estimulación de receptores de la tos, los que se cree corresponden a las terminaciones sensoriales del trigémino, glossofaríngeo, laríngeos superior y vago^{a2)}. También puede ser ocasionada por bronco constricción y ser la única manifestación de asma bronquial, sin que existan antecedentes de disnea o sibilancias como ha sido comunicado por Me Fadden y otros^(3,4,5).

Considerando que la hiperactividad constituye el elemento central en el diagnóstico del asma⁽⁷⁾, nos pareció de interés estudiar la reactividad bronquial en aquellos niños con tos crónica en quienes no se había llegado a un diagnóstico.

El propósito de este trabajo fue estudiar la reactividad bronquial en un grupo de tosedores crónicos (niños del

PALABRAS CLAVES: Tosedor crónico, Hiper reactivo bronquial, Test de Histamina. PC20, Test de Ejercicio, Test de Student.

MATERIAL Y METODOS.

Se estudiaron 24 pacientes de 5 a 12 años (X: 8.8) entre Abril de 1991 y Agosto de 1992; 12 niños con tos crónica y 12 asmáticos. Se considero tosedor crónico a aquellos con tos mantenida durante mas de tres meses. Ninguno había presentado sibilancias, ni historia familiar de asma y en cinco el test epicutáneo (pick) fue positivo. En todos la espirometría basal fue normal y la prueba de provocación bronquial con ejercicio tuvo una caída del PEF inferior al 10%. La radiografía de tórax fue normal en todos los niños; en siete hubo signos radiológicos de Sinusitis Maxilar y en uno se demostró reflujo gastroesofágico (Cuadro No. 1).

El diagnóstico de asma se hizo siguiendo los requisitos de la Sociedad Americana de Tórax. Todos tenían Test Cutáneos positivos y en 10 (83%) el Test de Provocación

Jefe del Servicio de Alergia e Inmunológica Clínica. Instituto Nacional del Tórax.

Catedrático de Medicina Interna. U.N.A.H. Presentado en el VI Congreso Centroamericano de Neumología. Guatemala 199

Servicio de Neumología Pediátrica en Consulta Extrema del Instituto Nacional del Tórax), mediante el Test de Histamina y compararlos con un grupo de niños asmáticos del Servicio de Alergia e Inmunológica Clínica, ya clasificados.

Cuadro No. 1
CARACTERISTICAS GENERALES DE
12 NIÑOS TOSEDORES CRONICOS

N: Normal; S: Max: Sinusitis Maxilar

CASO	EDAD (AÑOS)	TOS (DURACION)	ATOPA	RX SENOS PARANASALES	PRICK TEST	TEST EJERCICIO % CAIDA PEF	PC 20 mg/ml.
1	5F	2 a	-	N -	9	1.3	
2	9F	3 a	-	N +	0	16.0	
3	12F	1 a	r	N +	4	1.8	
4	8M	3 m	-	S Max	-	5	3.8
5	10F	6 m	-	S Max	-	0	3.5
6	5F	7 m	+	S Max	-	6	2.2
7	11F	3 m	-	S Max	+	8	5.9
8	8F	6 m	-	S Max	-	10	4.7
9	12M	3 a	-	N +	0	7.2	
10	8M	1 a	-	S Max	+	6	3.6
11	7F	1 a	-	S Max	-	8	14.0
12	11M	3m	-	N -	6	1.5	
X	8.8					5.2	5.46

Bronquial con ejercicio mostró una caída del PEF mayor de 10% (Cuadro No.2). La prueba de provocación bronquial con histamina se realizó mediante el método de Cockcroft modificado^(8,10), usando un nebulizador Hudson con un flujo de 5 litros por minuto que da partículas de 2 micrones. Las soluciones a inhalar, diluyente de la histamina y fosfato ácido de histamina, fueron nebulizadas a través de una mascarilla durante 2 minutos de respiración tranquila. Al primer y tercer minuto se midió el VEF₁ utilizando un espirómetro seco Vitalograph. La sensibilidad a la histamina se evaluó a través de la PC20 { concentración de la droga que produjo un 20% de caída del VEF[^], considerando significativos de acuerdo con lo publicado⁽³⁴⁾ cifras iguales o inferiores a 8 mg/ml de histamina y de mayor certeza 4 mg/ml, pues existen estudios de provocación en grupos de normales, que presentan un umbral de esa magnitud.^{^J¹⁵¹}

En todos los pacientes VEF₁ basal fue superior al 85% del teórico y el diluyente no modificó el VEF₁ en más del 5%. Los niños no habían recibido ningún medicamento en las 24 horas previas. El estudio estadístico de los resultados se efectuó mediante el Test de Student

No. 2
CARACTERISTICAS ETARIAS Y DE REACTTVIDAD
BRONQUIALINESPECIFICA EN 12 NIÑOS
ASMATICOS

(Unidad de Investigación de la Universidad

CASO	EDAD (AÑOS)	TEST EJERCICIO % CAIDA PEF	PC 20 mg./ml.
1	7F	40	0.40
2	7M	25	0.14
3	7F	28	0.90
4	10F	14	2.00
5	8M	30	1.75
6	6F	6	0.41
7	12F	25	0.30
8	12M	33	1.10
9	7M	5	0.47
10	8M	40	0.34
11	11F	80	0.43
12	11M	45	0.33
X	8.8	30.9	0.71

Nacional Autónoma de Honduras).

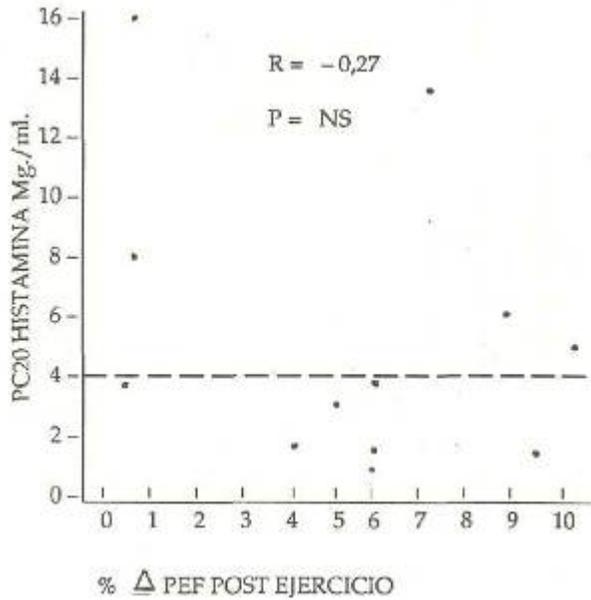
Resultados:

En la figura No. 1, se muestran los valores individuales de la PC20 de histamina en los niños tosedores crónicos y en los asmáticos. Todos los asmáticos tuvieron un PC20 igual o inferior a 2 mg/ml con un promedio de 0.71 mg/ml + 0,60D.S. En los pacientes con tos crónica la PC20 fue significativamente mayor (t=3.39, p <002), con un promedio de 5.6mg/ml + 4.81 D.S. En este grupo siete niños tuvieron un PC20 bajo 4 mg/ml, y en tres fue inferior a 2 mg/ml.

En la Figura No. 2, se ilustra la relación entre PC20 de histamina y el porcentaje de caída de lPEF con el ejercicio, en el grupo de niños tosedores crónicos. El coeficiente de correlación fue r = - 0.27 (P = NS). Se observó que en ninguno de los doce niños, tuvo un PC20 inferior a 4 mg/ml de histamina. No se observó relación entre la magnitud de la hiperactividad a la histamina y el ejercicio, como tampoco con la edad, prick test, ni con otras características de los niños.

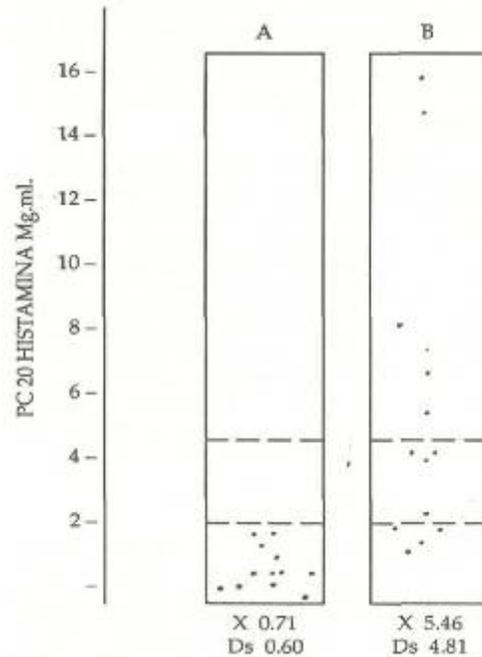
FIGURA No. 1

VALORES ABSOLUTOS DE PC20 EN ASMATICOS (A) Y TOSEDORES CRONICOS (B)



FIGURANo.2

RELACION ENTRE PC20 DE HISTAMINA Y PORCENTAJE DE CAIDA DEL PEF POST EJERCICIO EN NINOS TOSEDORES CRONICOS



En la Figura No. 3 se muestra la misma correlación en los niños asmáticos. Se puede observar que todos tienen un PC20 de histamina igual o inferior a 2 mg/ml; y que en diez de los doce la caída del PEF fue superior al 10%. No hubo correlación significativa entre la magnitud del PC20 a la histamina y la caída del PEF con el ejercicio.

En el Cuadro No. 3 se muestra la mayor sensibilidad del test de histamina en comparación al test de ejercicio en ambos grupos.

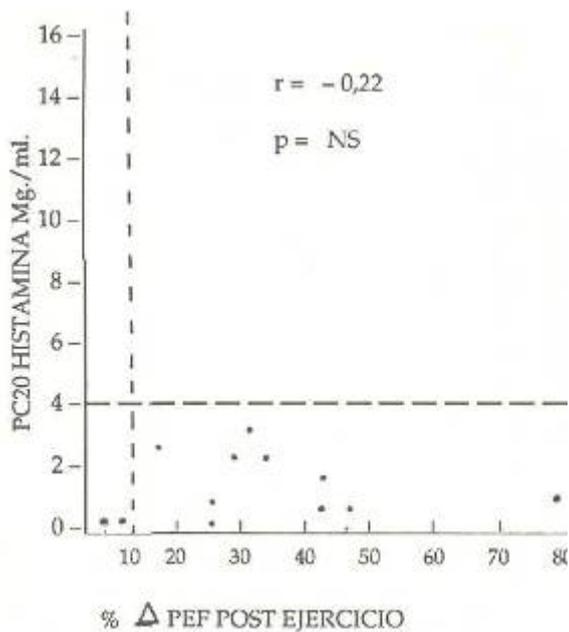
Cuadro No. 3

SENSIBILIDAD DEL TEST DE HISTAMINA Y EJERCICIO EN 12 PACIENTES ASMATICOS Y 12 NINOS TOSEDORES CRONICOS

	ASMATICOS (N = 12)	TOSEDORES CRONICOS (N = 12)
HISTAMINA (+)	12 (100%)	7 (58%)
EJERCICIO (+)	10 (83%)	0

FIGURA No. 3

RELACION ENTRE PC20 DE HISTAMINA
Y
PORCENTAJE DE CAIDA DEL PEF POST



EJERCICIO EN 12 NIÑOS ASMATICOS

DISCUSION:

Los resultados de este trabajo demuestran que algunos niños con tos crónica tienen una hiperactividad bronquial semejante a la de los asmáticos y esto sugiere que la tos crónica pudiera ser la manifestación inicial, y algunas veces, la única forma de presentación del asma bronquial. En estos pacientes es posible que la tos pueda ser explicada por la hipersensibilidad de los receptores de la tos⁽²⁾, los que serian diferentes de los que ocasionan bronco constricción, como lo sugieren los trabajos de Eschenbacher⁽¹⁾ y Mitsuhashi⁽²⁾. Los estudios que consideran la tos crónica como una variante del asma están basados en la demostración de la hiperactividad bronquial a la Metacolina⁽⁴⁾, histamina, bronco constricción producida por ejercicio⁽⁵⁾ y en la respuesta a la terapia broncodilatadora específica⁽⁶⁻¹²⁾. Sin embargo la correlación entre la tos crónica y el asma bronquial, en ocasiones es difícil, debido a la falta de procedimientos adecuados de estudio. Así, en el caso de los niños tosedores crónicos, luego de efectuar el estudio

que incluya un test de provocación bronquial con ejercicio, no habían elementos que permitieran formular el diagnostico de asma bronquial sin embargo al efectuar el test de provocación bronquial con histamina, encontramos que siete de los 12 (58%), tengan

un PC20 inferior a 4 mg/ml, niveles indiscutibles de los niños asmáticos. Hay que recordar que de acuerdo con publicaciones recientes este umbral seria mas bajo que el aceptado para los adultos⁽¹⁵⁾, en quienes se da un limite de 8 mg/ml para separar a los hiperreactores de los normales.^(8,9,16,17)

Nuestros resultados concuerdan con otros trabajos, en que se demuestra, que la prueba de provocación bronquial con histamina es mas sensible que la del ejercicio, en el diagnostico de asma en el niño.^(4,15,18) Pensamos que por su mayor sensibilidad debiera usarse el test de provocación con histamina en aquellos pacientes en que existan dudas diagnosticas. Un hallazgo interesante fue encontrar Sinusitis Maxilar en 7 de los 12 niños con tos crónica, lo que pudiera ser un factor contribuyente de hiperactividad bronquial en pacientes con tos crónica. Este hallazgo permitiría considerarlos como una variante del asma bronquial y justificarla el tratamiento con broncodilatadores.

AGRADECIMIENTO

A todos los PADRES de familia de los niños del estudio por haber autorizado la -participación de cada uno de ellos. Al Dr. Walter Moncada por la selección de pacientes, al personal de la Unidad de Función Pulmonar de Clínica Santa Maria por haber realizado el montaje del Test de Histamina y Test de Ejercicio. A todos y cada uno de los profesionales que participaron en el estudio, GRACIAS.

BIBLIOGRAFIA

1. Irwin R.S., Rosen MJ. Cough: a Comprehensive review. Arch. Inter. Med. 137:1186, 1977.
2. Mitsuhashi M., Mochizuki H., Tokuyama K., Morikawa A., Kuroune T. Hypersensiveness of cough receptors in patients with bronchial asthma. Pediatrics 75 (Nº 5): 855, 1985.
3. Me Fadden E.R. Jr. Exertional dyspnea and cough as preludes to acute attacks of bronchial asthma. N. Engl. J. Med. 292:555, 1975.

Corrao W.M., Braman S.S., Irwin R.S. Chronic cough as sole presenting manifestation of bronchial asthma. *N. Engl. J. Med.* 300:633,1979.

Cloutier M.M., Loughlin F.M. Chronic cough in children: A Manifestation of hyperreactivity. *Pediatrics* 67:6,1981.

Hannaway P.J., Hopper D.K. Calghvariant asthma in children. *JAMA*, 247: 206,1982 .

American Thoracic Society. Committee of diagnostic standards for nontuberculous disease. Definitions and classification of Chronic bronchitis, asthma and pulmonary emphysema. *Am. Rev. Respir. Dis.* 85 :762 ,1972.

Cockcroft D. W., Berscheid B.A., Slope of the dose-response curve, usefulness in assessing bronchial response to Inhaled histamine. *Thorax* 38:55,1983.

Moreno R., Anabalon H., Cruz E., Contreras G., Lisboa C. La curva de respuesta a la histamina en el diagnostico y tratamiento del Asma bronquial, *Rev. Med. Chile* 110:426,1982.

Cockcroft D.W. Killian D.N., Melloh J.J.A., Hargreave F. G. Bronchial reactivity to inhaled histamine- a clinical survey. *Clin. Allergy* 7:235,1977.

Eschenbacher W.L., Boushey X.A., Sheppard D. Alteration in osmolarity of inhaled aerosol cause bronchoconstriccion and cough, but absence of a

permean anion cause cough alone. *Am. Rev. Xespir. Dis.* 129:211,1984.

12. Ellul - Micallef R. Effect of terbutaline sulphate in cronic "allergic" cough. *Brit. Med. J.* 287:940,1983.
13. Reidel F., Von der hardt H. Bronchial sensitivity to inhaled histamine in healthy non atopic children. *Pediatr. Pulmonol.* 2:15,1986.
14. Aguilar S., Lewinson D., Moreno R., Lisboa C, Prueba de provocación bronquial con ejercicio y con histamina en niños asmáticos. *Rev. Chil. Pediatr.* 56:12,1985.
15. Serrano S., Pertuze L, Lisboa C, Moreno R. Prueba de provocación con ejercicio respirando aire puro y seco en el diagnostico de asma bronquial en niños. *Rev. Chil. Pediatr.* 57(4):313,1986.
16. Malo J. L., Cartier A., Pineau L., Martin R.R. Reference values of the provocative concentration of methacoline causing a 20% fall in FEV1 (PC20) in a normal population. *J. Allergy Clin. Immunol.* 70:142,1983.
17. Cockcroft D.W., Berscheid B.A., Murdock K.Y. Unimodal distribution of bronchial responsiveness to inhaled histamine in a random human population. *Chest* 83:751,1983.
18. Mells G .M , Kattan T.G., Levison H. Comparative study of histamine and exercise challenge in asthmatic children. *Am. Rev. Respir. Dis.* 117:991, 1978.

Incidencia de Colera en Tegucigalpa Mayo a Noviembre de 1992

Dra. Rebeca Soriano Dr. Borlin Daniel Galeas'*

No hubo ninguna defunción del total de casos estudiados.

INTRODUCCION

RESUMEN

Se hizo un estudio en la Unidad de Tratamiento del Cólera (UTC) del Hospital San Felipe en la cual se atendió 492 pacientes con enfermedad diarreica aguda de mayo a noviembre de 1992, encontrando positivos por cólera a 87 individuos (17.7%). Del total de pacientes 17 se encontraron positivos por VIH (3.4%).

Se produjo mayor incidencia en adultos que niños, predominando el sexo masculino. Todos los pacientes proceden de áreas marginales de la ciudad, la mayoría cercanas a la ribera de la quebrada "El Sapo" y los mercados en Comayagiela donde no hay condiciones básicas de salud e higiene.

La mayoría presentó cuadros de deshidratación moderada y severa evidenciando lo agudo y grave de la enfermedad. Hubo una cantidad significativa de pacientes alcohólicos varones, siendo identificados por la ciudadanía como los "Pachangueros". Se hizo una relación entre la precipitación pluvial local que prácticamente en Tegucigalpa abarca todo el periodo de nuestro estudio y la frecuencia de casos por semana epidemiológica encontrando una relación estrecha entre ambos, observando que por lo regular hubo mayor incidencia de casos de cólera durante o después del periodo lluvioso y menos casos en periodo seco.

El cólera es una enfermedad infecciosa debida al virus cólera que produce diarrea de inicio brusco, la cual puede llevar a desequilibrio hidroelectrolítico, choque hipovolemico e incluso la muerte.

Antiguamente permaneció confinada al continente de Asia. En América se informó el primer caso el 27 de junio del 833 en México. Apareciendo de nuevo en 1985 y 1986, cuando 36 países de todo el mundo informaron casos de cólera.⁽¹⁾

Fue el 23 de enero de 1991 cuando se notificó el primer caso de cólera en Perú, presentándose hasta el 27 de noviembre de 1991 la cantidad de 285, 438 casos con 2,720 muertes.⁽²⁾ Luego reportaron casos Ecuador, Colombia, Brasil, Chile, Estados Unidos y México. Esta epidemia en el curso de un año se extendió por toda América Latina ocasionando más de 600.000 casos.

Condiciones de saneamiento ambiental deficiente, déficit de agua potable y un bajo nivel de educación en la comunidad han permitido que la enfermedad se extienda a todo lo ancho y largo del continente.⁽³⁾

En Honduras se presentó por primera ocasión en 1866 y permaneciendo hasta 1871.⁽⁴⁾ Actualmente se reportó el primer caso el 24 de octubre de 1991, en un agricultor

De 64 años del municipio de Alianza Valle, quien inicio su sintomatología el 13 de octubre.

En el primer año de la epidemia hay bases para decir que se ha ejercido control sobre ella. Honduras ha manejado bien su problema ya que los casos nuestros apenas si representan el 1% del total de casos del área centroamericana.

Como efecto colateral al de las acciones de prevención del cólera centradas en la supresión o disminución de los factores de riesgo de la enfermedad en las personas como en el medio ambiente, factores que son los mismos para la diarrea en general, podemos apreciar una disminución sustancial de las mismas diarreas comparando el periodo de enero-agosto de 1991 con el mismo periodo de 1992.

Las principales acciones de prevención han ido orientadas a la organización comunitaria (comités de cólera, educación en salud, ampliación de la red de distribución de Litro sol, creación de las unidades de rehidratación oral comunitaria "UROC") y adecuación de las unidades de atención del cólera "UTC", instalación de hipocloradores etc.⁽⁵⁾

Hemos realizado un estudio en la unidad del tratamiento del cólera anexa al Hospital San Felipe la cual funciona desde el 5 de mayo de 1992 hasta la fecha.

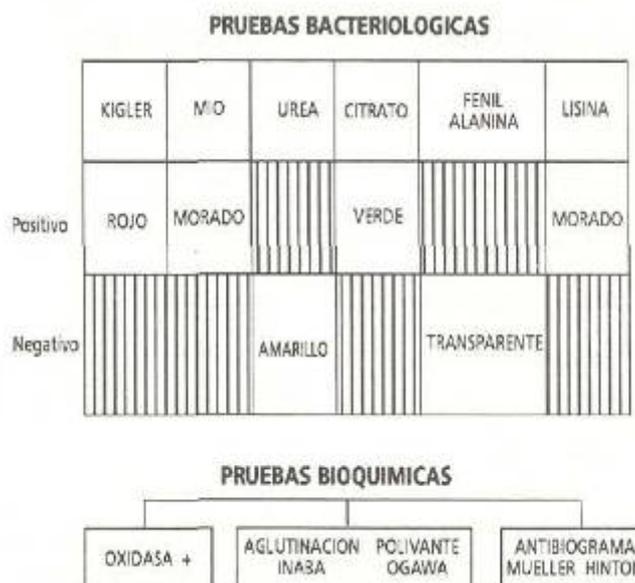
Este servicio ha tenido desde su creación hasta el 30 de noviembre un movimiento de 492 pacientes, de los cuales 262 fueron hospitalizados (53.3%) y 230 atendidos en la unidad de rehidratación oral (46.7%) con manejo ambulatorio. Esta cantidad constituye aproximadamente el 50% de los casos de cólera que se han presentado en la capital, los demás pacientes fueron atendidos en el Hospital Escuela o en Centros de Salud periféricos (siempre dentro de la ciudad)

Paralelamente, siendo la diarrea una de las manifestaciones del Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida, se llevo a cabo un tamizaje de pacientes con la prueba para detectar infección por VIH; 3.4% de los atendidos (17 individuos) resultaron positivos (10 varones, 7 mujeres).

MATERIAL Y METODOS

Se revisaron retrospectivamente (mayo a septiembre) y prospectivamente (octubre a noviembre) los expedientes y registros (matrices) de la unidad de tratamiento del cólera de todos los pacientes atendidos ambulatoriamente y hospitalizados obteniendo variables de sexo, procedencia, grado de deshidratación, presencia de alcoholismo y relacionando la incidencia por semana epidemiológica con la precipitación pluvial del periodo.

El diagnóstico de cólera se estableció en base a hallazgos clínicos y en cada caso se confirmó por métodos bacteriológicos que consisten en el cultivo de heces en el medio TCBS Agar donde las colonias toman una coloración amarilla, seguida de pruebas bioquímicas las cuales son necesarias para la identificación del *Vibrio cholerae*⁽⁶⁾



La dirección del paciente fue confirmada cada vez, por parte del personal de la Región de Salud Metropolitana como parte de sus acciones de vigilancia epidemiológica. Los datos de precipitación pluvial se obtuvieron retrospectivamente de los registros meteorológicos del servicio de pronóstico del tiempo de aeronáutica civil, dependiente de la Secretaría de Comunicaciones, Obras públicas y Transporte.

Se valoro la deshidratación de acuerdo a la siguiente clasificación:

SINTOMAS Y SIGNOS	DESHIDRATACION LEVE	DESHIDRATACION MODERADA	DESHIDRATACION GRAVE
Estado General	Sed, alerta	Sed, inquietud letargia	Sed somnolencia flaccidez, puede estar comatosa extremidades cianóticas
Volumen de orina	Normal	Reducido	Nulo
Pulso Radial	Frecuencia y volumen normales	Rápido y débil	Rápido, débil o ausente
Presión Arterial Sistólica	Normal	Normal o baja	Menos de 80 mm de Hg
Respiración	Normal	Profunda, puede ser rápida	Profunda y rápida
Mucosas	Húmedas	Secas	Muy secas
Elasticidad de la piel	Retracción inmediata	Retracción lenta	Retracción lenta (más de 2 segundos)
Ojos	Normales	Hundidos	Muy hundidos
Fontanela anterior	Normal	Hundida	Muy hundida
Lágrimas	Presentes	Ausentes	Ausentes
Pérdida de peso corporal	4 - 5 %	6 - 9 %	10 % o más
Déficit estimado de líquidos	40 - 50 ml / Kg	60 - 90 ml / Kg	100 / 110 ml / Kg

RESULTADOS

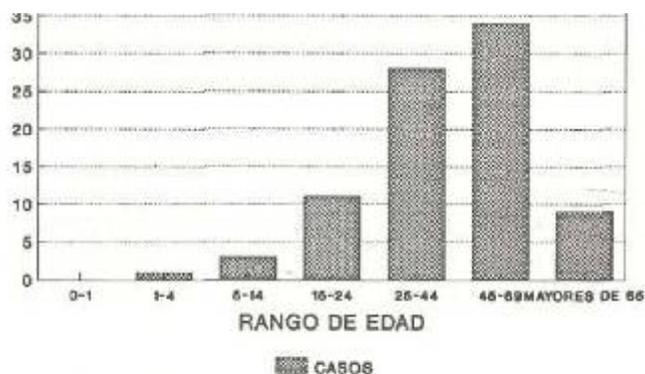
De los 492 casos de diarrea atendidos en el periodo, el 17.7% fueron positivos por cólera (87 casos) acerca de los cuales versa el presente estudio.

De los 87 casos positivos no se encontró ninguno en el rango de edad menor de un año, un caso en el rango 1 a 4 años, 3 casos en el rango 5 a 14 años, 11 casos en el rango 15 a 24; 29 casos en el de 25 a 44 años; 34 casos en el de 45 a 64 años y 9 casos en mayores de 65 años. (Grafica 1).

Predomino el sexo masculino con 68 casos (78.2%) sobre 19 casos (21.8%) de mujeres (Grafica 2).

FRECUENCIA DE CASOS SEGUN EDAD

CANTIDAD DE CASOS



GRAFICA No. 1

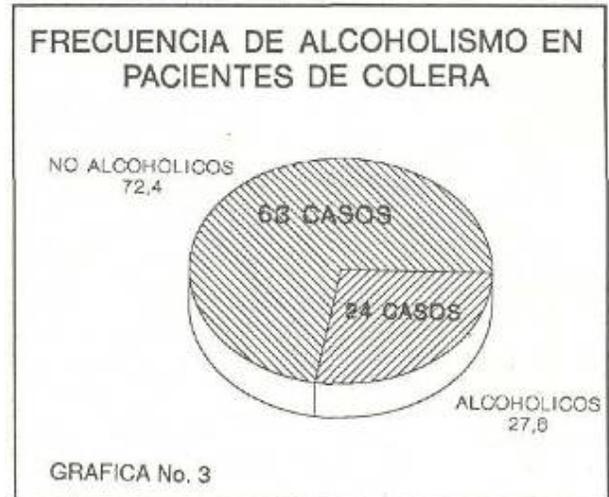


El mayor numero de casos se encontró en Comayagua 69 (79.3%), seguido de Tegucigalpa con 11 casos (12.6%) y otros lugares fuera del Distrito Central, como ser otros municipios de Francisco Morazán y algunos de El Paraíso con 7 casos (8%).

Los Barrios y Colonias afectadas se encuentran en las cercanías de quebrada "El Sapo" en el sector noroeste de la dudad, tales como: Colonias Villa franca, 3 de Mayo, Ayestas, Soto, Santa Fe, Obrera, Flor del Campo, Las Mercedes, Las Crucitas, El Barrio Sipile, Mercados Las Americas y San Isidro. (Mapa 7).

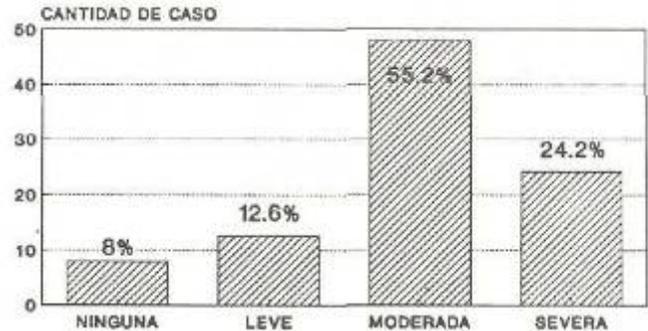


De los 87 casos, 24 de ellos (27.6%) eran alcohólicos crónicos y no alcohólicos 63 (72.4%). (Grafica 3)



En cuanto al grado de deshidratación, este fue nulo en 7 casos (8%), hubo deshidratación leve en 11 casos (12.6%), deshidratación moderada en 48 (55.2%), y deshidratación severa en 21 casos (24.2%). (Grafica 4).

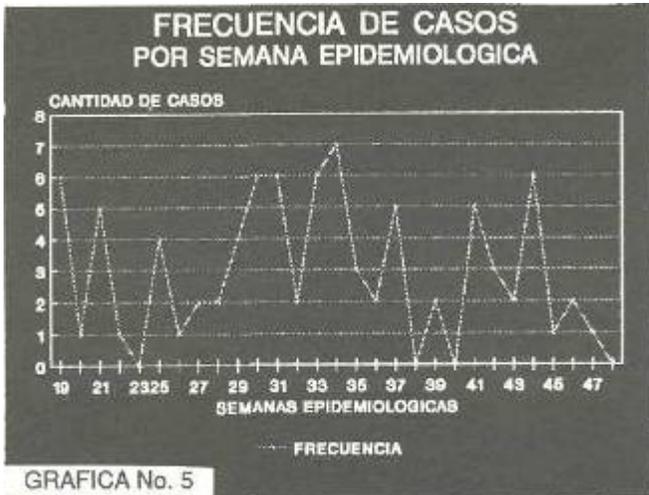
GRADO DE DESHIDRATACION EN PACIENTES CON COLERA



GRAFICA No. 4

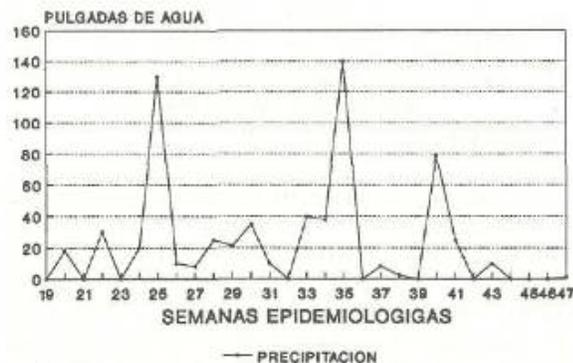
Los 87 casos que se presentaron, se distribuyeron de acuerdo a semanas epidemiológicas de la siguiente manera: ningún caso en las semanas 20,23,38,40y 48; un caso en cada una de las semanas 22,26,45 y 47, dos casos en cada una de las semanas 24,27,28,32,36,39,43 y 46; tres casos en cada una de las semanas 35 y 42; cuatro casos en cada una de las semanas 25 y 29; cinco

Casos en cada una de las semanas 21,37 y 41, seis casos en cada una de las semanas 30, 31,33 y 44 y siete casos en la semana 34. (Grafica 5).



La precipitación pluvial durante los meses de mayo a noviembre de 1992 por semana epidemiológica ocurrió de la manera siguiente: cero pulgadas de agua durante las semanas 19, 21, 23, 36, 39, 42, 44, 45 y 46; diez pulgadas de agua o menos en cada una de las semanas 27, 32, 37, 38, 43, 47 y 48; mas de diez hasta veinte pulgadas de agua en cada una de las semanas 20,24,26 y 31; entre veinte hasta treinta pulgadas de agua en cada una de las semanas 22, 28, 29 y 41; entre treinta hasta cuarenta pulgadas de agua en cada una de las semanas 30, 33 y 34; encontrando 77.3 pulgadas de agua en la semana 40; 133.2 pulgadas de agua en la semana 25y 137 pulgadas de agua en la semana 35. (8). (Grafica 6)

PRECIPITACION PLUVIAL



GRAFICA No. 6

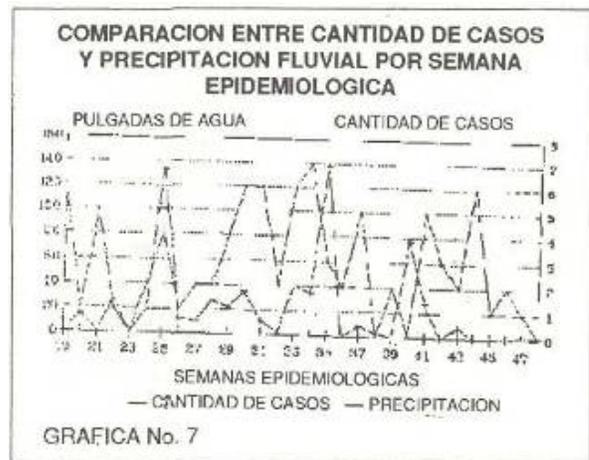
DISCUSION

La ciudad de Tegucigalpa fue afectada por la epidemia de cólera del año recién pasado a ni veles si no alarmantes, en comparación con otras áreas del país, si preocupantes por la forma en que se dieron los casos y los factores que incidieron en ello.

La UTC que se instalo en el Hospital San Felipe fue de mucha utilidad ya que del total de casos atendidos, en 17.7% se confirmo microbiologicamente el diagnostico de cólera.

Los grupos de edad mas afectados fueron el de 25 a 44 años y el de 45 a 64 años y los menos afectados los de 0 a 1 año y de 1 a 4 años, contrastando esto con la tendencia común de la enfermedad la cual en casos de epidemia se presento en todos los grupos de edad en igual numero.⁽⁹⁾

El sexo masculino fue mas afectado con el 79.3% de los casos. Observando además una cantidad significativa de varones alcohólicos crónicos (27.6% del total de casos positivos). Identificando este grupo como el de los llamados popularmente "Pachangueros" que pululan por los mercados y orillas de los ríos de la ciudad especialmente los circunscritos a la quebrada llamada "El Sapo", esta de gran importancia en nuestro estudio ya que el mayor numero de casos proceden de barrios y colonias marginales en la ribera o cercanías de esta quebrada y muy cercanos también al área de influencia de los mercados. Áreas donde no existen servicios básicos de salud.



GRAFICA No. 7

Efecto del Etanol sobre las Membranas Biológicas

*Dr. José Rubén Elvir
Mairena**

RESUMEN

El etanol al igual que otros alcoholes puede actuar en las membranas biológicas fundamentalmente de 3 formas: 1) alterando la fluidez de las membranas, lo que indirectamente afectaría el funcionamiento de las proteínas como enzimas y canales; 2) produciendo una deshidratación a nivel de las membranas; 3) interactuando directamente con las proteínas de la membrana.

Los efectos del etanol en las membranas biológicas podrían explicar en parte, los efectos generalizados del etanol.

PALABRAS CLAVES: Etanol, Membranas biológicas, Alcoholismo, anestésicos.

INTRODUCCION

Cada vez hay mas evidencias de que los efectos de letargos de la intoxicación crónica con etanol pueden estar relacionados con cambios a nivel celular. La interacción del etanol con las membranas biológicas, incluyendo lípidos y proteínas, puede causar cambios significativos en la función de la membrana. Sin embargo la interacción del etanol con las membranas biológicas es compleja⁽¹⁾.

Un alcohol tiene un grupo lipofílico y otro hidrofílico (hidroxilo). Los alcoholes alquílicos se pueden dividir en: de cadena corta y cadena larga. Se ha observado que estas dos series de alcoholes tienen efectos diferentes a nivel molecular, esto debido a sus diferencias estructurales a la limitada solubilidad en medio acuoso que tienen los alcoholes de cadena larga en relación a aquellos de cadena corta.

La naturaleza anfipática de los alcoholes les confiere ciertas propiedades particulares, de tal manera que pueden reaccionar con otras moléculas polares, pero igualmente por su naturaleza hidrofóbica pueden reaccionar con regiones hidrofóbicas de los lípidos y proteínas alterando así sus funciones.- Dentro de la serie de alcoholes de cadena corta se destaca el etanol, por ser el alcohol contenido en casi la totalidad de bebidas alcohólicas (existen personas que consumen metanol).

EFFECTOS SOBRE LA FLUIDEZ DE LAS MEMBRANAS.

Varios estudios se han hecho para ver los efectos del alcohol en membranas biológicas, incluyendo membranas plasmáticas y membranas de organelos intracelulares^(1,2,3,4,5). En todos estos estudios la interpretación común es que todos los efectos del etanol y otros alcoholes sobre las células, son debidos a una interacción inespecífica del alcohol con la membrana que se traduce como un aumento en la fluidez de la

Profesor Titular I del Depto. de Fisiología, U.N.A.H. Estudiante de Postgrado en Fisiología y Biofísica del Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas.

BIBLIOGRAFIA

La mayoría de los casos que se atendió presentaron deshidratación remoderada y severa pudiendo constatar lo agudo, gravedad del cuadro y lo urgente que es la atención inmediata de esta enfermedad.

Encontramos que hubo precipitados pluvial durante casi todo el periodo que corresponde a nuestro estudio ya que este corresponde también a la estación lluviosa por lo que los casos se presentaron en forma regular durante todo el periodo, observando siempre una tendencia a aumentar la cantidad de casos en el periodo de lluvia ya que en las semanas que se presentaron mas casos 25,29,30, 31, 33,34, 35,37 y 41 hubo mayor precipitados pluvial con excepción de las semanas 19,21,42 y 44 las cuales son de las semanas en que se presentaron mas casos y no hubo precipitación pluvial.

No hubo ninguna defunción probablemente debido a la rápida búsqueda de atención por parte de los pacientes y por la pronta intervención medica en la UTC.

- 1.- González Saldaña N., Saltigueral Pimental P., Cólera C conceptos Actuales, 1 era edición, Editorial Interamericana, México, 1992, Pág. 1-2.
- 2.- Organización Panamericana de la Salud, cólera, ILADIBA, 6(3):56,1992.
- 3.- Organización Panamericana de la Salud, cólera la Octava Pandemia Vista en un contexto Histórico, ILADIBA, 6(8)150-51,1992.
- 4.- Ministerio de Salud Publica de Honduras, El cólera, 1(1):17,1991.
- 5.- Organización Panamericana de. La Salud, Organización Mundial de la Salud, El cólera en Honduras, 1 (1):29-30,1992.
- 6.- Farmer J.J., Brenner F. W. et al". *Vibrio cholerae* Manual of Clinical Microbiology, 4th Ed., Washington D.C., American Society for Microbiology, 287-288, 1985.
- 7.- Instituto Geográfico de la Republica de Honduras.
- 8.- Instituto Meteorológico Nacional de la Republica de Honduras.
- 9.- Harrison, Principios de Medicina Interna, llava. Edicion, México, Editorial Interamericana, 1989.

Misma. Como es bien conocido, el mantenimiento de un nivel óptimo de fluidez en las membranas es un requisito importante para el funcionamiento normal de numerosas proteínas de la misma, de manera que un incremento en la fluidez podría alterar las interacciones normales entre lípidos y proteínas afectando así las funciones de estas últimas (Cuadro 1).

CUADRO 1

PROTEÍNAS DE MEMBRANA PLASMÁTICA CUYO FUNCIONAMIENTO ES AFECTADO POR EFECTOS DEL ETANOL «

Adenilato ciclasa^{w>}

Fosfolipasa C^m

Receptor de acetilcolina^{cc}

Canales de calcio voltaje dependientes^{'''}

Canales de Potasio dependientes de calcio^{ao)}

Canales de cloruro dependientes de calcio^{m)}

Canales catiónicos mediados por receptores de N-metil-D-aspartato (NMDA)^{im}

Canales de cloruro mediados por receptores de Ácido Gamma aminobutírico (GABA)^{<13)}

ATPasa de Sodio/Potasio W

ATPasa de Sodio^{<ls_ici7>}

ATPasa de Calcio^(Sm_")

• Para algunas de estas proteínas no se ha demostrado alteración in vivo sino solamente in Vitro.

Chin y Goldstein en 1977, observaron los efectos fluidizantes del etanol en 4 distintos tipos de membranas biológicas aisladas de ratones: membrana mitocondrial, mielinica y sináptica de cerebro y membrana de eritrocitos. Para esto incubaron las membranas marcadas con ácido 5-doxilestearico con concentraciones crecientes de etanol y observaron los cambios en fluidez determinados como cambios en el parámetro de orden medido del espectro de resonancia paramagnética electrónica (RPE) obtenidos a cada concentración del etanol. El ácido 5-doxilestearico es un marcador paramagnético que tiende a alinearse con las cadenas hidrocarbonadas de los fosfolípidos en la bicapa de lípidos de las membranas reportador paramagnético se localiza en el carbono 5 y por lo tanto en una región cercana a la superficie y su espectro de RPE es afectado

Por su movimiento, lo cual va a depender de la fluidez de su medio ambiente. Chin y Goldstein encontraron que solo las membranas de eritrocitos y sinápticas tenían aumento de fluidez significativo a concentraciones no letales de etanol. Esto sugiere que concentraciones de etanol farmacológicamente obtenibles y no letales pueden producir un aumento significativo en la fluidez de estas membranas in vivo, por lo que se pudiera inferir que Este cambio de fluidez es el responsable de numerosos desordenes a nivel del sistema nervioso central^{<2)}.

Harris y Schroeder en 1981 incubaron membranas sinápticas y mielinicas de cerebro de ratones in Vitro con concentraciones de etanol cada vez mayores y observaron la polarización de fluorescencia del DPH (1,6-difenil 1-3-5 hexatrieno), el cual es un marcador sensible a alteraciones en el orden de las membranas. Ellos encontraron que la polarización de fluorescencia de este compuesto disminuye a medida que se

incrementa la concentración de etanol desde 0 hasta 20 mM en el caso de las membranas sinápticas, pero que en el caso de las membranas mielinicas se necesitó de una concentración letal (330 mM) para causar una disminución significativa en la polarización de fluorescencia del DPH¹⁰⁾. Tanto Chin y Goldstein como Harris y Schroeder encontraron además que el mayor efecto fluidizante del etanol se produce hacia el interior de la bicapa, región que de por sí es más fluida que la superficie^{''-20)}.

Si bien lo anterior muestra que el etanol tiene un efecto inespecífico sobre esa membrana. Wood y Schroeder en 1988 plantearon que debido a que en la membrana existen dominios o "parches" lipídicos que difieren en su fluidez y composición lipídica, las acciones de los alcoholes y otras drogas deben ser más marcadas en ciertas regiones que en otras, planteándose que los alcoholes pueden interactuar "específicamente" con ciertos dominios de la membrana. Esto es interesante ya que podría explicar efectos diferenciales en distintas membranas^{m>}. Las membranas mielinicas, para el caso, son más ricas en colesterol y por lo tanto más ordenadas, que las membranas sinápticas y de eritrocitos y esto explicaría por que las primeras son menos sensibles a los efectos del etanol.

Chin y Goldstein en 1977 estudiaron membranas de eritrocitos y cerebro de ratones que habían sido hechos tolerantes al etanol utilizando la técnica de resonancia

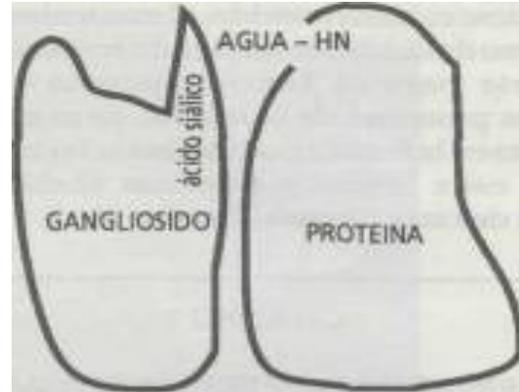
Paramagnética electrónica con ácido 5-doxilestearico conduciendo que las membranas se adaptan por si mismas al etanol¹¹. Los mismos investigadores encontraron en 1981 que los efectos fluidizantes del etanol podían ser atenuados adicionando cantidades cada vez mayores de colesterol en preparaciones de membranas artificiales (liposomas) en las cuales antes de agregar el colesterol se había demostrado un aumento en el desorden de la bicapa similar al que ocurre en membranas naturales. También ellos presentan evidencias de que membranas de animales tolerantes al etanol tienen 10-15 % mas colesterol que membranas de animales controles y sugieren que el colesterol puede ser el inductor de la tolerancia al etanol¹¹.

Esto podría asociarse con el desarrollo de arterias clorosis en alcohólicos. Otra posibilidades que se produzca una disminuyendo en la proporción de lípidos insaturados a saturados.⁽²³⁾

EFFECTO DESHIDRATANTE EN LAS MEMBRANAS.

Existen otras teorías donde se plantea que el mecanismo de acción del etanol no es debido únicamente a su grado de hidrofobicidad sino que la porción hidrofílica de este también juega un papel importante en sus efectos. Klem en 1990 planteo el siguiente modelo: Se conoce que los gangliosidos están embebidos en la membrana con su grupo carbohidratos y ácido sialico expuestos al medio acuoso. Se cree que al estar expuestos al agua los ácidos sialicos cargados negativamente pueden sufrir una atracción electrostática hacia los aminoácidos cargados positivamente de regiones hidrofílicas de proteínas de membrana, pudiendo el agua por medio de puentes de hidrogeno servir de unión entre ambas. Esta interacción ácido sialico con aminoácido podría regular las actividades de las proteínas al mantener una determinada configuración en ellas. El etanol podría interactuar con el agua desplazándola perdiéndose los puentes de hidrogeno, ya que el etanol solo puede unir un hidrogeno ya sea del aminoácido O del ácido sialico. Por otro lado, la porción hidrofóbica del etanol puede disponerse paralela, a los grupos hidrofóbicos del gangliosido y la proteína. Este proceso de deshidratación puede ocurrir fácilmente ya que las moléculas de agua están en constante movimiento y los puentes se rompen y reforman. (Fig. 1 y 2). Existen varias evidencias que apoyan esta teoría como las siguientes: 1) dosis agudas intoxicantes de etanol disminuyen la cantidad de gangliosidos en el cerebro, 2) las interacciones entre

Fig. 1.- unión que ocurre normalmente por la forma donde puentes de hidrogeno entre el ácido sialico de un gangliosido y el grupo -NH de una proteína adyacente

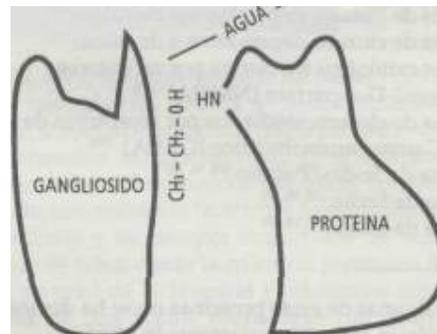


(24).

Fig. 2. Una molécula de etanol puede desplazar (deshidratar) agua en el micro ambiente entre el ácido sialico de un gangliosido y la proteína receptora (24). Lípidos y proteínas mantienen a la membrana mas ordenada y las membranas se vuelven mas desordenadas cuando se exponen a salidas, y 3) el etanol parece reducir el agua en el cerebro a un nivel microscópico⁴⁴.

ACCION DIRECTA DEL ETANOL SOBRE PROTEINAS DE MEMBRANAS.

La existencia de un amplio rango de compuestos químicos de estructuras muy diversas, entre ellos los alcoholes, los cuales tienen efectos anestésicos muy similares a nivel celular sugiere que no puede haber una



REVISION BIBLIOGRAFICA

interacción química específica entre un sitio receptor en las proteínas y todas las moléculas que tienen actividad anestésica. En vista de esto, se ha asumido una hipótesis unitaria donde se indica que existe una perturbación estructural común en las membranas biológicas, la cual es causada por todos los anestésicos (incluyendo los alcoholes) independientemente de su estructura y que va a ser sentida por las proteínas blanco. Sin embargo, no se puede descartar la posibilidad de que los anestésicos, entre ellos los alcoholes, puedan actuar por otro mecanismo, como por ejemplo, a través de interacciones directas con las proteínas blancas. En apoyo a esta segunda hipótesis Richards y col. en 1978 encontraron que alcoholes de cadena corta, como etanol, incrementaban la fluidez de bicapas lipídicas artificiales y naturales, mientras que alcoholes de cadena larga (> de 10 carbonos) disminuían la fluidez de las mismas. También observaron que los efectos de los alcoholes de cadena corta y larga eran antagónicos. Sin embargo cuando se estudio el efecto de alcoholes de cadena corta y larga sobre la conducción nerviosa (relacionada con la potencia anestésica) ambos grupos bloquearon la conducción. Richards y col. no plantean que todos los alcoholes y anestésicos actúen uniéndose a sitios específicos en las proteínas ya que esto sería extremadamente improbable, sino que suponen que pequeñas moléculas podrían ser distribuidas en un "sets" de sitios hidrofóbicos de dimensiones apropiadas dentro de la proteína, mientras que moléculas mas grandes podrían unirse a "sets" de sitios mayores en la proteína⁽²⁵⁾.

Franksy Lieb en 1984 plantearon también la posibilidad de interacciones directas de los alcoholes con las proteínas, ya que usando alcoholes y anestésicos inhibieron en un 50% la actividad de luciferasa soluble totalmente purificada^{oa}.

OTRAS ALTERACIONES

El ensamblaje de fucoproteínas y sialoproteínas (glicoproteínas) en la membrana plasmática fue marcadamente inhibido en ratas tratadas con etanol en un estudio de Tuma y cols, en 1986⁽⁷⁾. El tratamiento con etanol, tan agudo como crónico causa inhibición de la síntesis de proteínas mitocondriales y probablemente altera la incorporación de tales proteínas en la membrana mitocondrias^(U). Finalmente también, como ya se ha mencionado, el etanol puede conducir a cambios en la composición lipídica de la membrana⁻⁷¹.

Cualquiera sea la forma de actuar del etanol sobre las membranas biológicas, tales efectos podrían explicar al menos en parte, los efectos generalizados del etanol.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Taraschi, T.F. y Rubin, E.: Effects of Ethanol on the Chemical and Structural Properties of Biologic Membranes. *Laboratory Investigation* 52(2):120-131, 1985.
- 2.- Chin, J.H. y Goldstein, D.B.: Effects of Low Concentrations of Ethanol on the Fluidity of Spin-Labeled Erythrocyte and Brain Membranes. *Molecular Pharmacology* 13(3):435-441, 1977.
- 3.- Chin, J.H. y Goldstein, D.B.: Drug Tolerance in Biomembranes: A Spin Label Study of the Effects of Ethanol. *Science* 196(4290):684-685, 1977.
- 4.- Hoek, J.B., Thomas, A.P., Rubin, R. y Rubin, E.: Ethanol-Induced Mobilization of Calcium by Activation of Phosphoinositide Specific Phospholipase C in Intact Hepatocytes. *The Journal of Biological Chemistry* 262(2):682-691, 1987.
- 5.- Melgunov, V.I., Dzhindal, S. y Belikova, M.P.: Dual Action of Ethanol and Other Aliphatic Alcohols on Efficiency of Work of the Ca-ATPase of the Sarcoplasmic Reticulum of Skeletal Muscles. *Biokhimiia*. 52(10):1688-1695, 1987.
- 6.- Tabakoff, B., Hoffman, L. y Liljequist, S.: Effects of Ethanol on the Activity of Brain Enzymes. *Enzyme* 37(1-2):70-86, 1987.
- 7.- Hoek, J.B. y Taraschi, T.F.: Cellular Adaptation to Ethanol. *Trends in Biochemical Sciences* 13 (July):270-274, 1988.
- 8.- Baker, G.M. y Chen, Ch.: The Effects of Ethanol on the Structural Stability of Acetylcholine Receptor and on the Activity of Various Molecular Forms of Acetylcholinesterase. *Various Molecular Forms of Acetylcholinesterase. Biochimica et Biophysica Acta* 992 (3):333-340, 1989.
- 9.- Harris, R.A. y Hood, W.F.: Inhibition of Synaptosomal Calcium Uptake by Ethanol. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 213(3):562-568, 1980.

- 10.- Tas,P.W.L., Kress,H.G. y KoscheI,K.:Lipid Solubility is not the Sole Criterion for the Inhibition of Ca-Activated K Channel by Alcohols. *Biochimica et Biophysica Acta* 1023(3):436-440,1990.
- 11.- Wafford,K.A., Dunwiddie,T.V. y Harris,R.A. Calcium-Dependent Chloride Currents Elicited by Injection of Ethanol into *Xenopus* Oocytes. *Brain Research* 505(2):215-219,1989.
- 12.- Gonzales,R.A.;NMDA Receptors Excite Alcohol Research. *Trends in Pharmacological Sciences* U(April):137-139,1990.
- 13.- Suzdak,P.D., Schwartz,R.D., Skolnick,P.y Paul,S.M.:Alcohols Stimulate Aminobutyric Acid Receptor-Mediated Chloride Uptake in Brain VesiclesCorrelaHon with Intoxication Potency. *Brain Research* 444(2):340-345,1988.
- 14.- Israel., Kalant,H. y Laufer,I.:Effects of Ethanol on Na, K, Mg-Stimulated Microsomal ATPase Activity. *Biochemical Pharmacology* 14(12):1803-1814,1965.
- 15.- Rothman,A., Proverbio,T., Fern5ndez,E. y Proverbio,F.:Effect of Ethanol on the Na- and the Na,K-ATPase Activities of Basolateral Plasma Membranes of Kidney Proximal Tubular Cells. *Biochemical Pharmacology* 43(9):2034-2036,1992.
- 16.- Elvir,J.R.,Proverbio,T. y Proverbio,F.:Efecto del Etanol sobre las Actividades ATPasicas de Na y Na,K en Membranas de Celulas de Tubulo Renal de Ratas Viejas. *Acta Cientifica Venezolana*. 43(Sup.1):121,1992.
- 17.- Matteo R., Proverbio,T. y Proverbio,F.:Ingesta de Etanol y Actividades ATPasicas Estimuladas por Na en Membranas Celulares de Rifion de Rata. *Acta Cientifica Venezolana*. 43(Sup.1):120,1992.
- 18.- Yamamoto,H. y Harris,R.A.: Effects of Ethanol and Barbiturates on Ca-ATPase Activity of Erythrocytes and Brain Membranes. *Biochemical Pharmacology* 32C18):2787-2791, 1983.
- 19.- Cerviño, V. y Benaim, G.: Efecto de Alcoholes sobre la Ca-Aptaza de la Membrana plasmática de Eritrocitos Humanos. *Acta Científica Venezolana*. 43(Sup.1): 11, 1992.
20. - Harris, R. An. y Schroeder, F.: Ethanol and the Physical Properties of Brain Membranes-Fluorescence Studies. *Molecular Pharmacology* 20(1):128-137, 1981.
21. - Wood, W. G. y Schroeder, F.: Membrane Effects of Ethanol: Bulk Lipid Versus Lipid Domains. *Life Sciences* 43(6):467-475, 1988.
22. - Chin J. H. y Goldstein, D.B.: Membrane-Disorder-ing Action of Ethanol.-Variation with Membrane Cholesterol Content and Depth of the Spin Label Probe. *Molecular Pharmacology* 19(3):425-431, 1981.
23. - Goldstein, D. B. y Shelly, C.: Chronic Effects of Alcohols in Mouse Biomembranes. - En *Biological Effects of Alcohol*. Begleiter. H. (Ed.). Pags. 1-5.- Plenum Press, New York, 1980.
24. - Klem, W. R.: Dehydration: A New Alcohol Theory. *Alcohol* 7:49-59,1990.
25. - Richards, C. D., Martin, K., Gregory, S. ET al: Degenerate Perturbations of Protein Structure as the Mechanism of Anesthetic Action. *Nature* 276(5690):775-779, 1978.
26. - Franks, N. P. y Lieb, W. R.: Do General Anaesthetics Act by Competitive Binding to Specific Receptors? *Nature* 310(5978): 599-601, 1984.
27. - Tuma, D.J., Milliard, M.E., Casey, CA. Valentine, G.D. y Sorell, M. F.: Ethanol -Induced Alterations of Plasma Membrane Assembly in the Liver. *Biochimica et Biophysica Acta* 856 (3): 571-577, 1986.

Miopatía Visceral Informe de dos casos

*Dr. José Ranulfo Lizardo B.**, *Dr. Danilo Alvarado Q., ***, *Dra. Sonia Andino ****

RESUMEN

Se informan dos casos de pacientes tratados en el Instituto Hondureño de Seguridad Social, durante el año de 1992: ambos presentaban obstrucción intestinal y urinaria, que no mejoró a pesar de múltiples intervenciones quirúrgicas, su evolución fue trágica, falleciendo sin encontrar las causas de dicha obstrucción, tanto urinaria como intestinal. La valoración postmortem del cuadro clínico, radiológico, hallazgos quirúrgicos y de Anatomía Patológica permitió hacer el diagnóstico de miopatía visceral. Existen únicamente 22 casos pediátricos de miopatía visceral informados en la literatura mundial, estos dos nuevos casos constituyen además, los primeros casos reportados en la literatura médica hondureña.

PALABRAS CLAVES: Miopatía visceral, degeneración vascular, fibrosis, pseudo obstrucción intestinal crónica idiopática.

INTRODUCCION

La miopatía visceral es una enfermedad rara, caracterizada por degeneración vacuolar y fibrosis del músculo liso. *Pediatra y cirujano Pediatra, Hospital Materno Infantil, Instituto Hondureño de Seguridad Social. Profesor Titular III, U.N.A.H. Patólogo, laboratorios Médicos. Patóloga, Hospital del Instituto Hondureño de Seguridad Social.*

Músculo liso del tracto gastrointestinal y urinario, produciendo agonía y dilatación con fallo en la propulsión normal del contenido de ambos sistemas M*. El cuadro generalmente se inicia en el adulto joven, la presentación pediátrica es rara y en la actualidad existen únicamente 22 casos pediátricos informados en la literatura.

Esta patología fue informada por primera vez en 1976 por Berdon, quien describe los hallazgos radiológicos de cinco niñas recién nacidas, con cuadros de pseudo obstrucción intestinal crónica idiopática; llamando a esta patología Síndrome de hipoperistalsis micro colón y mega vejiga¹. En 1977, Schuffler describió las características clínicas y patológicas y la denominó miopatía visceral⁽²⁾. La miopatía visceral puede presentarse en forma familiar y esporádica, en esta última no se encuentra ningún familiar con cuadro clínico similar. Se sabe que la miopatía visceral familiar se transmite en forma autosómica dominante y autosómica recesiva. Hay en la literatura pediátrica 10 familias informadas. En la miopatía visceral esporádica, la etiología es desconocida y la posibilidad de transmisión genética no ha sido excluida; sin embargo, en vista del inicio de los síntomas al nacer, parece ser que la degeneración del músculo liso comienza en útero, posiblemente debido a una causa infecciosa, metabólica o genética⁽³⁾.

La miopatía visceral esporádica tiene dos formas de presentación:

1) PRESENTACION NEONATAL

Antes denominada Síndrome de hipo perístasis, micro colon y mega vejiga, se trata de recién nacidas a término, con cuadro de obstrucción intestinal y urinario. Los datos clínicos más importantes incluyen: vómitos biliares, ausencia de evacuaciones, distensión abdominal y globo vesical. En la laparotomía se encuentra: estomago, duodeno y yeyuno dilatados, ileon Terminal este nosado con meconio espeso que impresiona como ileo meconial; hay además micro-colon malrotado, mega vejiga y ausencia o perístasis inefectiva, tanto del intestino como de la vía urinaria. Todos los casos informados hasta el momento han fallecido *■".

MIOPATIA TARDIA

2)

VISCERAL DE PRESENTACION

Se inicia durante la lactancia, generalmente después del primer mes de vida, puede afectar ambos sexos, con predilección del sexo femenino.

Clinicamente hay ausencia o inefectividad de la perístasis de todo el tracto digestivo, dilatación uniforme del mismo desde el estomago hasta el recto, además hay mega vejiga y mega uréter.

Químicamente se manifiesta con estreñimiento crónico e infecciones urinarias a repetición.

La mortalidad es alta, sin embargo, hay sobrevivientes gracias a la alimentación parental total de uso prolongado en forma ambulatoria ^{a3)}.

Consideramos importante informar estos dos casos que constituyen los primeros en la literatura médica hondureña sobre miopatía visceral.

PRESENTACION DE LOS CASOS CLINICOS Caso No. 1

Masculino, 11 meses de edad, con 6 meses de evolución de estreñimiento, que en el último mes se agrava, defecando cada 7 días. A su ingreso se encontró distensión abdominal importante y tumoraciones en hemiabdomen inferior, duras y móviles. La radiografía de abdomen revelo niveles hidroaereos, fecalomas múltiples y colon dilatado. (Fotografía No.1). El día 29



Fotografía No. 1

de abril, 1992, después de 3 días de manejo con ayuno, sonda nasogastrica abierta y desimpactación fecal manual, se realice la paratomia exploradora con sospecha de enfermedad de Hirschsprung. En la laparotomía se encontró dilatación universal del colon, con diámetro de 15 cm., con múltiples fecalomas impactados en colon descendente y mega vejiga importante. Se realizaron biopsias de colon desde la reflexión peritoneal hasta el ciego, un total de 10 biopsias y colostomia transversa derecha de dos bocas. evoluciono con obstrucción urinaria que amerito colocación de sonda vesical permanente y la colostomia no funcionó.

El 3 de mayo de 1992, se trasladó a la unidad de cuidados intensivos pediátricos. En vista del ayuno prolongado se inició alimentación parenteral total. El día 2 de mayo de 1992 se reintervenido quirúrgicamente y por persistencia de obstrucción. A las laparotomía se encontró dilatación del estomago, duodeno, yeyuno, colon y vejiga, se reseca 35 cm. del colon descendente desfuncionalizado que contenía los fecalomas impactados, considerándose en ese momento que los fecalomas comprimen el yeyuno a nivel del ligamento de Treitz y que estos eran la causa de la obstrucción, alejando únicamente la colostomia con su boca proximal y cerrando el muñón rectal a nivel de la reflexión peritoneal para un descenso posterior.

Misceláneas

El día 12 de mayo de 1992, en vista de que aun la colostomía no funcionaba, se realizó tránsito gastroduodenal que reveló estómago, duodeno, yeyuno dilatados, tránsito muy lento del medio de contraste que nunca avanzó más allá del íleon proximal. El día 14 de mayo es operado por tercera ocasión por persistir la obstrucción mecánica con dilatación del tracto digestivo y urinario. Se practican biopsias del íleon e ileostomía a 100 cm. de la válvula ileocecal. El paciente persistió con los síntomas obstructivos, falleciendo el 18 de mayo de 1992. El informe de las biopsias tomadas reveló degeneración vacuolar del músculo liso intestinal con focos de fibrosis importante y presencia de células ganglionares. Estos cambios histológicos son característicos de miopatía visceral, (Fotografía No.2).



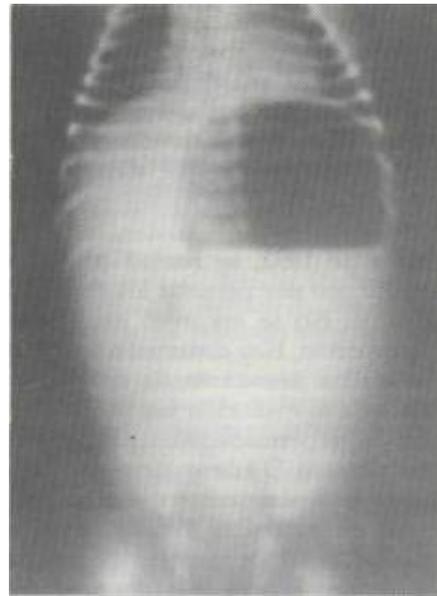
FOTO No. 2 Se observan bandas de fibras musculares preservadas y en la zona central pérdida de las miofibrillas con degeneración vacuolar, lomas pálidas.

Caso No. 2

Femenino, nacido en el Instituto Hondureño de Seguridad Social el 16 de Agosto de 1992. A las 24 horas de vida trasladada a la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales por presentar vómitos biliares y ausencia de evacuaciones, el examen físico: peso 3 Kg, distensión abdominal, globo vesical y peristalsis intestinal muy disminuida, al tacto rectal se evacuó meconio escaso, claro; la radiografía de abdomen reveló dilatación gástrica con imagen de triple burbuja de aire con ausencia de gas en el hemiabdomen inferior (fotografía No.3).

Se realizó colon por enema, que reveló microcolon malrotado, (fotografía No.4).

Fue operada el 18 de Agosto de 1992, encontrándose estómago, duodeno, yeyuno dilatados íleon Terminal estenosado con meconio espeso en su interior, microcolon malrotado y mega vejiga; se resacaron los 10



Fotografía No. 5
5 cm. del íleon estenosado, el cual se envió para estudio de Anatomía Patológica. Se hizo anastomosis término Terminal en un solo plano, previo lavado de la luz con solución fisiológica y acetilcisteína. El diagnóstico postopera

torio fue ileomeconial, malrotación intestinal y micro colon.

Fotografía N



28

El día 28 de Agosto de 1992 es reintervenida quirúrgicamente por signos de obstrucción intestinal, se sospecha estenosis de la anastomosis, lo cual es descartado durante la laparotomía, encontrándose nuevamente marcada dilatación de duodeno, yeyuno y vejiga sin causa mecánica que explique la obstrucción.

El 2 de septiembre de 1992, se realiza un tercer procedimiento quirúrgico por persistir los signos de obstrucción intestinal. No se encontró explicación mecánica de la obstrucción, Hay disfunción intestinal generalizada. Se realiza ileostomía, la cual nunca funcionó durante toda la evolución fue necesario el cateterismo vesical ya que permanecía con globo vesical y orinaba por rebosamiento. El 4 de septiembre de 1992 falleció; los familiares no permitieron el estudio post mortem. El informe de Anatomía Patológica de las biopsias intestinales reveló presencia de células ganglionares y fibrosis importante de la capa muscular. La correlación clínica, radiológica, quirúrgica y de Anatomía Patológica permitió hacer el diagnóstico de miopatía visceral.

DISCUSION

El Síndrome de pseudoobstrucción intestinal crónico idiopático se caracteriza por signos y síntomas de obstrucción intestinal en ausencia de un bloqueo mecánico. Este síndrome es el resultado de un proceso que interfiere con la habilidad del intestino para contraerse y propulsar el contenido de una manera coordinada, por consiguiente, cualquier desorden que involucre el músculo liso o el plexo mientérico puede producir este tipo de pseudo-obstrucción **>.

Schuffler en 1977 denominó miopatía visceral cuando la afección está localizada en el músculo liso y neuropatía visceral cuando la afección está en el plexo mientérico, ambas tienen forma de presentación familiares y esporádicas. Sin embargo, solo la miopatía visceral se asocia con afección del tracto urinario ¹¹.

Los pacientes aquí presentados tienen la forma de miopatía visceral del tipo esporádico, ya que no se informa ningún otro familiar con cuadro clínico similar. El caso No. 1 es una forma de presentación tardía en el cual clínicamente diagnosticamos enfermedad de Hirschprung, diagnóstico común con el cual se confunde según la literatura, debido a que el cuadro clínico ocurre

durante el primer año de vida y se caracteriza por estreñimiento, distensión abdominal e impactaciones fecales en forma intermitente, <***>.

El segundo caso se trata de una miopatía visceral neonatal el cual inicialmente se diagnosticó como ileomeconial con mal rotación, siendo este también el diagnóstico que con más frecuencia es confundida esta entidad. ^{7,11}.

En vista de los problemas de base que todos estos pacientes tienen, miopatía visceral, la evolución es mala lo que obliga al cirujano que desconoce esta entidad a realizar procedimientos quirúrgicos múltiples, de tal manera que el promedio de las cirugías realizadas en cada paciente varía de 1 a 9, con un promedio aproximado de 3.

En los dos pacientes aquí informados se realizaron tres procedimientos quirúrgicos sin encontrar la obstrucción mecánica y únicamente se establece la presencia de disfunción intestinal generalizada con hipoperistalsis y dilatación marcada del tracto gastrointestinal como se reporta en la literatura mundial. ¹¹⁰.

En la forma tardía el tránsito intestinal revela estómago, duodeno y yeyuno dilatados con tránsito del bario muy retardado. Los estudios del colon con bario revelan dilatación y colon redundante datos confirmados en nuestro caso No.1. ¹.

En la forma de presentación neonatal, la radiografía simple revela dilatación gástrica con imagen de doble o triple burbuja de aire, simulando atresia intestinal y en el enema de bario, microcolon malrotado, todos estos hallazgos presentes en nuestro caso No. 2 ^{7,11}. El uretrocistograma miccional muestra mega vejiga sin reflujo y en el pielograma intravenoso puede haber mega uréteres con hidronefrosis ¹⁰.

Estos estudios no fueron realizados en nuestros pacientes a pesar que ambos presentaban obstrucción urinaria que ameritó descompresión prolongada con sonda vesical y mega vejiga importante en la laparotomía. Los estudios de motilidad intestinal como manométrica muestran contracciones infrecuentes y débiles, sobretodo contracciones de baja amplitud que revelan disfunción motora. La actividad intestinal mioeléctrica obtenida a través del estoma de ileostomía revela ausencia de complejo mioeléctrico que no

MISCELANEAS

responde al uso de agentes farmacológicos como Betanecol ^{14,6,10,11}.

Estos estudios nos fueron realizados en nuestros pacientes por no contar con ellos en nuestro hospital. Los hallazgos de Anatomía Patológica típicos son degeneración vacuolar del músculo liso intestinal con fibrosis intensa, y los encontrados en nuestro caso No.1; en el caso No. 2, patología informo únicamente células ganglionares y fibrosis importante de la muscular; aun cuando no se encontró la degeneración vacuolar de la muscular, el diagnóstico se confirma por el cuadro clínico, los hallazgos radiológicos y quirúrgicos ya que la literatura reporta que pueden presentarse casos con histología normal o únicamente con la fibrosis de la muscular sin la degeneración vacuolar ^{10>}.

Todos los autores están de acuerdo que es necesario una laparotomía exploradora inicial con toma de biopsias del intestino y vías urinarias para confirmar el diagnóstico y descartar una causa mecánica de obstrucción posteriormente este procedimiento inicial, no deben de realizarse más procedimientos, ya que ninguno de ellos ha demostrado ser efectivo ^{twB}.

En la actualidad no existe tratamiento para la miopatía visceral, se ha intentado el uso de varios medicamentos sin éxito, tales como: esteroides, antibióticos y prokinéticos. Las únicas medidas de ayuda son el ayuno completo con alimentación parenteral ambulatoria a largo plazo, lo que ha permitido la sobrevivencia a un pequeño grupo de pacientes con miopatía visceral tardía.

Todos los pacientes que presentan la forma neonatal han fallecido por lo que algunos autores consideran a la miopatía visceral un expectórenle cual la forma neonatal

es la más grave. ^{19,*,10m,151}.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Anurass, Mitros F. A., Milano A. Familial Visceral Myopathy with dilatation of the entire gastrointestinal tract. *Gastroenterology* 1986; 90:385-90.
- 2.- S<fcu/lerM.D.,PagonR.A.,BinA.H. Visceral Myopathy of the Gastro-Intestinal and genito urinary tracts in infants. *Gastroenterology* 1988; 94:892-8.
- 3.- Anuras S, Mitros F. A. Soper K. C. et al. Chronic intestinal pseudo-obstruction in young children. *Gastroenterology* 1986; 91:6270.
- 4.- Berdon W. G., Baker D. H., Blanc W. Q. et al megacystis-Microcolon - intestinal hypoperistalsis syndrome: A new cause of intestinal obstruction in the newborn. *A. M. J. Roentgenol* 1976; 126: 957-964.
- 5.- Schuffler M. D., Lowe M. C., Bill A. N. Studies of idiopathic intestinal pseudo-obstruction. Hereditary hollow visceral myopathy: Clinical and pathological studies. *Gastroenterology* 1977; 73:327-38.
- 6.- Puri P., Lake B. D., Gorman F., Nixon H. H. Megacystis-microcolon - intestinal hypoperistalsis syndrome: A visceral myopathy. *J. Pediatr. Surg.* 1983; 18: 64-69.
- 7.- Sumner T. E. Growe J. E., Klein A. et al. Radiological case of the month. *Am. J. Dis. Child* 1981., 135: 67-68.
- 8.- Schuffler. M. D. Chronic Intestinal Pseudo-obstruction Syndromes. *Medical Clinics of North America.* 1981; 65:1331 -1357.
- 9.- Faulk D. A., Anuras S., Christensen J. Chronic Intestinal Pseudo-obstruction. *Gastroenterology*, 1978, 74:922-931.
- 10.- Byrne W. J., Cipel L., Euler A. R. et al. Chronic Idiopathic Intestinal Pseudo-obstruction Syndrome in children-clinical characteristics and prognosis. *J. Pediatr.* 1977; 90: 585-589.
- 11.- Wiswell T. E. Rawlings J. S., Wilson J. L. et al. Megacystis-microcolon - Intestinal Hypoperistalsis Syndrome. *Pediatrics* 1979; 63: 805-808.
- 12.- Hanks J. B., Meyers W. C., Anderden D. K. et al Chronic Primary Intestinal Pseudo-obstruction. *Surgery* 1981; 89:175-182.
- 13.- Jona J. Z., Werlin S. L. The Megacystis Microcolon Intestinal Hypoperistalsis Syndrome: Report of a case. *J. Pediatr. Surg.* 1981; 16:749-751.
- 14.- Shaw A., Shaffer H, Teja K. et al a perspective of pediatric surgeons: Chronic Idiopathic Intestinal Pseudo-obstruction. *J. Pediatr. Surg.* 1979; 14: 719-727.
- 15.- Amoury R. A., Fellow S.R. A., Goodwin C. D. et al. Megacystis-Microcolon-In testinal Hypoperistalsis Syndrome: A cause of Intestinal obstruction in the Newborn Period. *J. Pediatr. Surg.* 1977; 12:1063-65.000000

MISCELANEAS

Latinoamericana de Rehabilitación; Socio de la Asociación Panamericana de Reumatología, Socio Activo de la Sociedad Chilena de Ortopedia y Traumatología; Socio Activo de la Sociedad Mexicana de Ortopedia y Traumatología; Fellow del Colegio Internacional de Cirujanos; Socio Correspondiente de la Academia Americana de Cirugía Ortopédica; Miembro de la Sociedad Internacional de Cirugía, Ortopedia y Traumatología. Sus casi 40 años al servicio de la docencia, lo colocan en una posición casi inalcanzable por cualquier otro medico hondureño. Fue Profesor de Anatomía de 1953 a 1970 y Jefe del Departamento de Ciencias Morfológicas de 1962 a 1970. Fue Profesor de patología quirúrgica de 1954 a 1964, Profesor Titular de Ortopedia y Traumatología de 1979 a 1980. Fungió como Secretario de la facultad de Ciencias Medicas de 1954 a 1964 y en esa misma Institución ha sido Miembro de la Comisión

de Tesis, de la Comisión de Presupuesto y de la Comisión de Tutores. Hasta 1980 fue Profesor de Pro grado y de 1980 a la fecha, Coordinador del Programa de Post-grado de Ortopedia y Traumatología.

Ha tenido cargos administrativos de relevancia, tanto en el área asistencial como en Asociaciones gremiales. Fue Jefe del Servicio de Ortopedia del Hospital Centro México Hondureño desde 1953 a 1991. Subdirector del Hospital General San Felipe de 1957 a 1958. Cirujano del Servicio de Ortopedia del Hospital Materno-infantil de 1970 a 1975; Cirujano Ortopédico del Instituto Hondureño de Seguridad Social de 1975 a 1991; Jefe de Ortopedia del Instituto Hondureño de Rehabilitación del Invalido de 1962 a 1991 y Jefe del Servicio de Traumatología y Ortopedia del Hospital Escuela de 1979 a 1991. Su experiencia, dinamismo, capacidad y liderazgo le han permitido el privilegio de ser Presidente de la Asociación Médica Hondureña, Pro-Secretario y Vocal Primero de la Junta Directiva del Colegio Medico de Honduras, Presidente de la Sociedad Ortopeda

Perfil de un Maestro

Dr. Mauricio Varela Ramos

Como al Doctor CESAR AUGUSTO ZUNIGA, en el año de 1962, cuando era Profesor y Jefe del Departamento de Ciencias Morfológicas en la época de reorganización y reforma de la Facultad de Ciencias Medicas de la Universidad Nacional Autónoma de Honduras.

El Doctor Zuniga, ingreso en la Carrera Docente en 1953, como Profesor de Anatomía y al año siguiente como Profesor de Patología Quirúrgica. Al inicio de la década de los 60, integro junto con un grupo de entusiastas médicos hondureños, las Comisiones de Reforma Curricular, que vendrían a cambiar completamente la enseñanza de la Medicina en Honduras, fue el ejemplo de estos notables profesionales, la inspiración de muchos de sus discípulos, lo cual dio como resultado la superación de la medicina en los campos de asistencia, docencia e investigación.

Difícilmente alguien pudo imaginarse que este ciudadano nacido en el Barrio "El Olvido" de Tegucigalpa, el 14 de abril de 1923, iba a destacarse en la forma que lo ha logrado. Como la mayor parte de los jóvenes de su época, hizo sus estudios de educación primaria en la Escuela "Francisco Morazán" y sus estudios de secundaria en el Instituto "Vicente Cáceres" donde se graduó de Bachiller en Ciencias y Letras. Ingreso a la Facultad de Medicina en 1941 y se graduó de Medico y Cirujano en 1948. Combino acertadamente sus estudios con actividades sociales y deportivas. Fue destacado beisbolista en los equipos del Olimpia y la Universidad en el periodo de 1945 a 1948.

En la creación y funcionamiento del Programa de Post-grado de Ortopedia y Traumatología, ha sido el protagonista principal. Su larga trayectoria en esta disciplina de la medicina quirúrgica se inicio formalmente con la realización de estudios de Post-grado y obtención del Diploma de Especialista en Ortopedia y Traumatología en el Instituto LUIS CALVO MACKENNA de la Universidad de Chile en 1950-1951. Se capacito, como el tiempo lo ha demostrado, tanto en Ortopedia de Adultos como en Ortopedia Pediátrica.

Completo sus estudios de Especialización en el CITY HOSPITAL de New York en el periodo 1952-1953. Pero antes de esta nueva empresa, contrajo matrimonio en 1951 con la Señorita NORMA VALLE, de donde se formaría una honorable familia con cuatro hijos -RICARDO MANUEL, LOURDES, SAMUEL y CESAR ARMANDO- que a estas alturas han aumentado la descendencia con cuatro nietos.

Ha sido un incansable estudioso de su especialidad. Ha asistido a varios cursos de perfeccionamiento entre los que destacan los recibidos en Estados Unidos, México, Chile, Guatemala, Costa Rica, Dinamarca, Puerto Rico y Honduras. Su lideraos ha sobrepasado los limites de las fronteras nacionales. No solo es miembro de la Sociedad Hondureña de Ortopedia y Traumatología y de la Sociedad Hondureña de Reumatología, sino que es Miembro fundador de la Sociedad Centroamericana de Traumatología y Ortopedia; Miembro fundador de la Sociedad Latinoamericana de Traumatología y Ortopedia, Socio Fundador de la

REVISION BIBLIOGRAFICA

Misma. Como es bien conocido, el mantenimiento de un nivel óptimo de fluidez en las membranas es un requisito importante para el funcionamiento normal de numerosas proteínas de la misma, de manera que un incremento en la fluidez podría alterar las interacciones normales entre lípidos y proteínas afectando así las funciones de estas últimas (Cuadro 1).

CUADRO 1

PROTEINAS DE MEMBRANA PLASMÁTICA CUYO FUNCIONAMIENTO ES AFECTADO POR EFECTOS DEL ETANOL «

Adenilato ciclasa ^{w>}
Fosfolipasa C ^m
Receptor de acetilcolina ^c
Canales de calcio voltaje dependientes ^m
Canales de Potasio dependientes de calcio ^{ao)}
Canales de cloruro dependientes de calcio ^{m)}
Canales catiónicos mediados por receptores
de N-metil-D-aspartato (NMDA) ^{im}
Canales de cloruro mediados por receptores de
Ácido Gamma aminobutírico (GABA) ^{<13)}
ATPasa de Sodio/Potasio ^W
ATPasa de Sodio ^{<15, 16)}
ATPasa de Calcio ^(Sⁿ-ⁿ)

• Para algunas de estas proteínas no se ha demostrado alteración in vivo sino solamente in Vitro.

Chin y Goldstein en 1977, observaron los efectos fluidizantes del etanol en 4 distintos tipos de membranas biológicas aisladas de ratones: membrana mitocondrial, mielínica y sináptica de cerebro y membrana de eritrocitos. Para esto incubaron las membranas marcadas con ácido 5-doxilestearico con concentraciones crecientes de etanol y observaron los cambios en fluidez determinados como cambios en el parámetro de orden medido del espectro de resonancia paramagnética electrónica (RPE) obtenidos a cada concentración del etanol. El ácido 5-doxilestearico es un marcador paramagnético que tiende a alinearse con las cadenas hidrocarbonadas de los fosfolípidos en la bicapa de lípidos de las membranas reportador paramagnético se localiza en el carbono 5 y por lo tanto en una región cercana a la superficie y su espectro de RPE es afectado

Por su movimiento, lo cual va a depender de la fluidez de su medio ambiente. Chin y Goldstein encontraron que solo las membranas de eritrocitos y sinápticas tenían aumento de fluidez significativo a concentraciones no letales de etanol. Esto sugiere que concentraciones de etanol farmacológicamente obtenibles y no letales pueden producir un aumento significativo en la fluidez de estas membranas in vivo, por lo que se pudiera inferir que este cambio de fluidez es el responsable de numerosos desórdenes a nivel del sistema nervioso central ^{<21)}.

Harris y Schroeder en 1981 incubaron membranas sinápticas y mielínicas de cerebro de ratones in Vitro con concentraciones de etanol cada vez mayores y observaron la polarización de fluorescencia del DPH (1,6-difenil 1-3-5 hexatrieno), el cual es un marcador sensible a alteraciones en el orden de las membranas. Ellos encontraron que la polarización de fluorescencia de este compuesto disminuye a medida que se incrementa la concentración de etanol desde 0 hasta 20 mM en el caso de las membranas sinápticas, pero que en el caso de las membranas mielínicas se necesitó de una concentración letal (330 mM) para causar una disminución significativa en la polarización de fluorescencia del DPH ¹⁰⁾. Tanto Chin y Goldstein como Harris y Schroeder encontraron además que el mayor efecto fluidizante del etanol se produce hacia el interior de la bicapa, región que de por sí es más fluida que la superficie ^{m-20)}.

Si bien lo anterior muestra que el etanol tiene un efecto inespecífico sobre esa membrana. Wood y Schroeder en 1988 plantearon que debido a que en la membrana existen dominios o "parches" lipídicos que difieren en su fluidez y composición lipídica, las acciones de los alcoholes y otras drogas deben ser más marcadas en ciertas regiones que en otras, planteándose que los alcoholes pueden interactuar "específicamente" con ciertos dominios de la membrana. Esto es interesante ya que podría explicar efectos diferenciales en distintas membranas ^{m>}. Las membranas mielínicas, para el caso, son más ricas en colesterol y por lo tanto más ordenadas, que las membranas sinápticas y de eritrocitos y esto explicaría por que las primeras son menos sensibles a los efectos del etanol.

Chin y Goldstein en 1977 estudiaron membranas de eritrocitos y cerebro de ratones que habían sido hechos tolerantes al etanol utilizando la técnica de resonancia

Paramagnética electrónica con ácido 5-doxilestearico conduciendo que las membranas se adaptan por si mismas al etanol¹¹. Los mismos investigadores encontraron en 1981 que los efectos fluidizantes del etanol podian ser atenuados adicionando cantidades cada vez mayores de colesterol en preparaciones de membranas artificiales (liposomas) en las cuales antes de agregar el colesterol se había demostrado un aumento en el desorden de la bicapa similar al que ocurre en membranas naturales. También ellos presentan evidencias de que membranas de animales tolerantes al etanol tienen 10-15 % mas colesterol que membranas de animales controles y sugieren que el colesterol puede ser el inductor de la tolerancia al etanol¹¹.

Esto podría asociarse con el desarrollo de arterias clorosis en alcohólicos. Otra posibilidades que se produzca una disminuyendo en la proporción de lípidos insaturados a saturados.⁽²³⁾

EFFECTO DESHIDRATANTE EN LAS MEMBRANAS.

Existen otras teorías donde se plantea que el mecanismo de acción del etanol no es debido únicamente a su grado de hidrofobidad sino que la porción hidrofílica de este también juega un papel importante en sus efectos. Klem en 1990 planteo el siguiente modelo: Se conoce que los gangliosidos están embebidos en la membrana con su grupo carbohidratos y ácido sialico expuestos al medio acuoso. Se cree que al estar expuestos al agua los ácidos sialicos cargados negativamente pueden sufrir una atracción electrostática hacia los aminoácidos cargados positivamente de regiones hidrofílicas de proteínas de membrana, pudiendo el agua por medio de puentes de hidrogeno servir de unión entre ambas. Esta interacción ácido sialico con aminoácido podría regular las actividades de las proteínas al mantener una determinada configuración en ellas. El etanol podría interactuar con el agua desplazándola perdiéndose los puentes de hidrogeno, ya que el etanol solo puede unir un hidrogeno ya sea del aminoácido o del ácido sialico. Por otro lado, la porción hidrofóbica del etanol puede disponerse paralela, a los grupos hidrofóbicos del gangliosido y la proteína. Este proceso de deshidratación puede ocurrir fácilmente ya que las moléculas de agua están en constante movimiento y los puentes se rompen y reforman. (Fig. 1 y 2). Existen varias evidencias que apoyan esta teoría como las siguientes: 1) dosis agudas intoxicantes de etanol disminuyen la cantidad de gangliosidos en el cerebro, 2) las interacciones entre

Fig. 1.- unión que ocurre normalmente por la forma donde puentes de hidrogeno entre el ácido sialico de un gangliosido y el grupo -NH de una proteína adyacente (24).

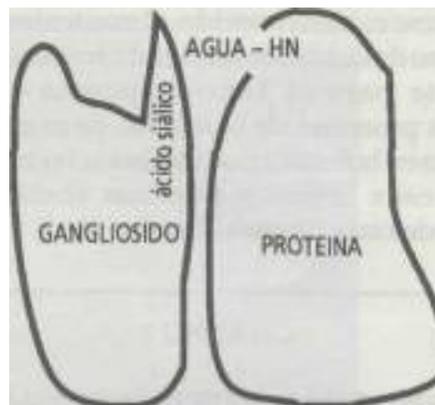
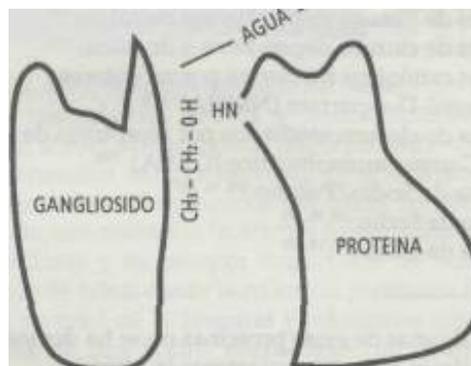


Fig. 2. Una molécula de etanol puede desplazar (deshidratar) agua en el micro ambiente entre el ácido sialico de un gangliosido y la proteína receptora (24).

Lípidos y proteínas mantienen a la membrana mas ordenada y las membranas se vuelven mas desordenadas cuando se exponen a salidas, y 3) el etanol parece reducir el agua en el cerebro a un nivel microscópico⁴⁴.

ACCION DIRECTA DEL ETANOL SOBRE PROTEINAS DE MEMBRANAS.

La existencia de un amplio rango de compuestos químicos de estructuras muy diversas, entre ellos los alcoholes, los cuales tienen efectos anestésicos muy similares a nivel celular sugiere que no puede haber una



interacción química específica entre un sitio receptor en las proteínas y todas las moléculas que tienen actividad anestésica. En vista de esto, se ha asumido una hipótesis unitaria donde se indica que existe una perturbación estructural común en las membranas biológicas, la cual es causada por todos los anestésicos (incluyendo los alcoholes) independientemente de su estructura y que va a ser sentida por las proteínas blancas. Sin embargo, no se puede descartar la posibilidad de que los anestésicos, entre ellos los alcoholes, puedan actuar por otro mecanismo, como por ejemplo, a través de interacciones directas con las proteínas blancas. En apoyo a esta segunda hipótesis Richards y col. en 1978 encontraron que alcoholes de cadena corta, como etanol, incrementaban la fluidez de bicapas lipídicas artificiales y naturales, mientras que alcoholes de cadena larga (> de 10 carbonos) disminuían la fluidez de las mismas. También observaron que los efectos de los alcoholes de cadena corta y larga eran antagónicos. Sin embargo cuando se estudio el efecto de alcoholes de cadena corta y larga sobre la conducción nerviosa (relacionada con la potencia anestésica) ambos grupos bloquearon la conducción. Richards y col. no plantean que todos los alcoholes y anestésicos actúen uniéndose a sitios específicos en las proteínas ya que esto sería extremadamente improbable, sino que suponen que pequeñas moléculas podrían ser distribuidas en un "sets" de sitios hidrofóbicos de dimensiones apropiadas dentro de la proteína, mientras que moléculas mas grandes podrían unirse a "sets" de sitios mayores en la proteína⁽²⁵⁾.

Franksy Lieb en 1984 plantearon también la posibilidad de interacciones directas de los alcoholes con las proteínas, ya que usando alcoholes y anestésicos inhibieron en un 50% la actividad de luciferasa soluble totalmente purificada^{oa}.

OTRAS ALTERACIONES

El ensamblaje de fucoproteínas y sialoproteínas (glicoproteínas) en la membrana plasmática fue marcadamente inhibido en ratas tratadas con etanol en un estudio de Tuma y cols, en 1986⁽⁷⁾. El tratamiento con etanol, tan agudo como crónico causa inhibición de la síntesis de proteínas mitocondriales y probablemente altera la incorporación de tales proteínas en la membrana mitocondrias^(U). Finalmente también, como ya se ha mencionado, el etanol puede conducir a cambios en la composición lipídica de la membrana⁻⁷¹.

Cualquiera sea la forma de actuar del etanol sobre las membranas biológicas, tales efectos podrían explicar al menos en parte, los efectos generalizados del etanol.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Taraschi, T.F. y Rubin, E.: Effects of Ethanol on the Chemical and Structural Properties of Biologic Membranes. *Laboratory Investigation* 52(2):120-131, 1985.
- 2.- Chin, J.H. y Goldstein, D.B.: Effects of Low Concentrations of Ethanol on the Fluidity of Spin-Labeled Erythrocyte and Brain Membranes. *Molecular Pharmacology* 13(3):435-441, 1977.
- 3.- Chin, J.H. y Goldstein, D.B.: Drug Tolerance in Biomembranes: A Spin Label Study of the Effects of Ethanol. *Science* 196(4290):684-685, 1977.
- 4.- Hoek, J.B., Thomas, A.P., Rubin, R. y Rubin, E.: Ethanol-Induced Mobilization of Calcium by Activation of Phosphoinositide Specific Phospholipase C in Intact Hepatocytes. *The Journal of Biological Chemistry* 262(2):682-691, 1987.
- 5.- Melgunov, V.I., Dzhindal, S. y Belikova, M.P.: Dual Action of Ethanol and Other Aliphatic Alcohols on Efficiency of Work of the Ca-ATPase of the Sarcoplasmic Reticulum of Skeletal Muscles. *Biokhimiia*. 52(10):1688-1695, 1987.
- 6.- Tabakoff, B., Hoffman, L. y Liljequist, S.: Effects of Ethanol on the Activity of Brain Enzymes. *Enzyme* 37(1-2):70-86, 1987.
- 7.- Hoek, J.B. y Taraschi, T.F.: Cellular Adaptation to Ethanol. *Trends in Biochemical Sciences* 13 (July):270-274, 1988.
- 8.- Baker, G.M. y Chen, Ch.: The Effects of Ethanol on the Structural Stability of Acetylcholine Receptor and on the Activity of Various Molecular Forms of Acetylcholinesterase. *Various Molecular Forms of Acetylcholinesterase. Biochimica et Biophysica Acta* 992 (3):333-340, 1989.
- 9.- Harris, R.A. y Hood, W.F.: Inhibition of Synaptosomal Calcium Uptake by Ethanol. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 213(3):562-568, 1980.

- 10.- Tas,P.W.L., Kress,H.G. y KoscheI,K.:Lipid Solu- bility is not the Sole Criterion for the Inhibition of Ca-Activated K Channel by Alcohols. *Biochimica et Biophysica Acta* 1023(3):436-440,1990.
- 11.- Wafford,K.A., Dunwiddie,T.V. y Harris,R.A. Calcium-Dependent Chloride Currents Elicited by Injection of Ethanol into *Xenopus* Oocytes. *Brain Research* 505(2):215-219,1989.
- 12.- Gonzales,R.A.:NMDA Receptors Excite Alcohol Research. *Trends in Pharmacological Sciences U(April)*:137-139,1990.
- 13.- Suzdak,P.D., Schwartz,R.D., Skolnick,P.y Paul,S.M.:Alcohols Stimulate Aminobutyric Acid Receptor-Mediated Chloride Uptake in Brain VesiclesiCorrelaHon with Intoxication Potency. *Brain Research* 444(2):340-345,1988.
- 14.- Israel,Y., Kalant,H. y Laufer,I.:Effects of Ethanol on Na, K, Mg-Stimulated Microsomal ATPase Activity. *Biochemical Pharmacology* 14(12):1803-1814,1965.
- 15.- Rothman,A., Proverbio,T., Fern5ndez,E. y Proverbio,F.:Effect of Ethanol on the Na- and the Na,K-ATPase Activities of Basolateral Plasma Membranes of Kidney Proximal Tubular Cells. *Biochemical Pharmacology* 43(9):2034-2036,1992.
- 16.- Elvir,J.R.,Proverbio,T. y Proverbio,F.:Efecto del Etanol sobre las Actividades ATPisicas de Na y Na,K en Membranas de Celulas de Tubulo Renal de Ratas Viejas. *Acta Cientifica Venezolana.* 43(Sup.1):121,1992.
- 17.- Matteo R., Proverbio,T. y Proverbio,F.:Ingesta de Etanol y Actividades ATPasicas Estimuladas por Na en Membranas Celulares de Rifion de Rata. *Acta Cientifica Venezolana.* 43(Sup.1):120,199 2 .
- 18.- Yamamoto,H. y Harris,R.A.: Effects of Ethanol and Barbiturates on Ca-ATPase Activity of Erythrocyte and Brain Membranes. *Biochemical Pharmacology* 32C18):2787-2791,1983.
- 19.- Ccrvino,V.yBenaim,G.:EfectodeAlcoholossobre la Ca-ATPasa de la Membrana plasmática de Eritrocitos Humanos. *Acta Cientifica Venezolana.* 43(Sup.1):11,1992.
- 20.- Harris,R.A.ySchroeder,F.:EthanolandthePhysical Properties of Brain Membranes-Fluorescence Studies. *Molecular Pharmacology* 20(1):128-137, 1981.
- 21.- Wood,W.G. y Schroeder,F.:Membrane Effects of Ethanol: Bulk Lipid Versus Lipid Domains. *Life Sciences* 43(6):467-475,1988.
- 22.- ChinJ.H. y Goldstein,D.B.:Membrane-Disordering Action of Ethanol .-Variation with Membrane Cholesterol Content and Depth of the Spin Label Probe. *Molecular Pharmacology* 19(3):425-431,1981.
- 23.- Goldstein,D.B. y Shelly,C.:Chronic Effects of Alcohols in Mouse Biomembranes.- En *Biological Effects of Alcohol.*Begleiter.H.(Ed.). pags.:1-5.- Plenum Press, New York, 1980.
- 24.- Klem, W.R.:Dehydration: A New Alcohol Theory. *Alcohol* 7:49-59,199 0 .
- 25.- Richards,C.D., Martin,K., Gregory,S. et al:Degenerate Perturbations of Protein Structure as the Mechanism of Anaesthetic Action. *Nature* 276(5690):775-779,1978.
- 26.- Franks,N.P. y Lieb,W.R.:Do General Anaesthetics Act by Competitive Binding to Specific Receptors?. *Nature* 310(5978): 599-601,1984.
- 27.- Tuma,D.J.,MaUliard,M.E.,Casey,CA.,Volentine, G.D. y Sorell, M. F.: Ethanol -Induced Alterations of Plasma Membrane Assembly in the Liver. *Biochimica et Biophysica Acta* 856 (3): 571-577, 1986.

En la creación y funcionamiento del Programa de Post-grado de Ortopedia y Traumatología, ha sido el protagonista principal. Su larga trayectoria en esta disciplina de la medicina quirúrgica se inicio formalmente con la realización de estudios de Post-grado y obtención del Diploma de Especialista en Ortopedia y Traumatología en el Instituto LUIS CALVO MACKENNA de la Universidad de Chile en 1950-1951. Se capacito, como el tiempo lo ha demostrado, tanto en Ortopedia de Adultos como en Ortopedia Pediátrica.

Completo sus estudios de Especialización en el CITY HOSPITAL de New York en el periodo 1952-1953. Pero antes de esta nueva empresa, contrajo matrimonio en 1951 con la Señorita NORMA VALLE, de donde se formaría una honorable familia con cuatro hijos -RICARDO MANUEL,

LOURDES, SAMUEL y CESAR ARMANDO- que a estas alturas han aumentado la descendencia con cuatro nietos.

Ha sido un incansable estudioso de su especialidad. Ha asistido a varios cursos de perfeccionamiento entre los que destacan los recibidos en Estados Unidos, México, Chile, Guatemala, Costa Rica, Dinamarca, Puerto Rico y Honduras. Su lideraos ha sobrepasado los limites de las fronteras nacionales. No solo es miembro de la Sociedad Hondureña de Ortopedia y Traumatología y de la Sociedad Hondureña de Reumatología, sino que es Miembro fundador de la Sociedad Centroamericana de Traumatología y Ortopedia; Miembro fundador de la Sociedad Latinoamericana de Traumatología y Ortopedia, Socio Fundador de la