

ESTUDIOS SOBRE LA NUTRICION Y FLORA INTESTINAL

C. JIMÉNEZ DÍAZ, F. VIVANCO, J. M. ALÉS,
E. ORTI y J. PALACIOS.

Instituto de Investigaciones Médicas. Director: Profesor
C. JIMÉNEZ DÍAZ. Madrid.

I. EFECTOS DE SULFAMIDAS Y ESTREPTOMICINA SOBRE EL CRECIMIENTO.

La observación clínica demuestra ¹ la existencia de numerosos defectos de nutrición en las enteritis crónicas, frecuentemente asociadas también a alteraciones de la función de las glándulas de secreción interna. Una parte de estas alteraciones han sido consideradas en general como consecuencia de un defecto en la absorción intestinal de factores de la dieta, vitaminas, grasa, etc.; otra parte, la que se refiere a las alteraciones de la función endocrina, no han sido explicadas, pensándose que puede tratarse de procesos primarios que tengan una intervención etiológica en la producción de la enteritis ². Sin embargo, una serie de observaciones nos ha convencido ³ de que el cuadro clínico del esprue puede darse sin que exista ningún trastorno en la absorción intestinal, y que los aspectos disendocrinos—hipogonadismo, infantilismo, hipotiroidismo, cuadros addisonoides, etc.—de las enteritis pueden no ser primarios, sino presentarse ulteriormente en el curso de las mismas. Todo este conjunto de síntomas generales asociados a las enteritis los englobamos en el concepto de "repercusión general de las enteritis", y creemos que debe modificarse el concepto del esprue, tenido como una afección primaria de la absorción intestinal, en el sentido de ser una "enteritis con el síndrome de la repercusión general"; el trastorno de la absorción, cuando existe, nos parece secundario como los edemas, la anemia o la impotencia coeundi, frecuente pero no esencial en este tipo de enteritis crónicas. Lo necesario es, a nuestro juicio, investigar el mecanismo de esa repercusión.

Uno de los factores que nos parece ya a primera vista fundamental es la disbacteriosis; ésta puede originar cambios tan profundos en la flora intestinal como para repercutir de modo definitivo en la nutrición. En ⁴ decíamos que la flora intestinal simbiótica tiene una significación para la vida de los animales similar a la flora bacteriana de las plantas: si la raíz de éstas es comparable con el intestino de aquéllos, se comprende el papel fundamental de la flora intestinal en los fenómenos de utilización alimenticia. La simbiosis no se limita a su contribución en la digestión y en la destrucción de tóxicos (histamina), sino en la producción—para que el animal se sirva de ellos—de vitaminas y otros factores esenciales en la nutrición. Este aspecto, el papel que los cambios en el equili-

brio ecológico de la flora intestinal simbiótica tiene en la producción del cuadro de repercusión de las enteritis, viene siendo estudiado por nosotros, siendo ésta la primera comunicación de una serie sucesivas de ellas.

Hemos comenzado por irrogar modificaciones en la composición de la flora intestinal por el suministro de sulfamidas y estreptomicina. Ya LIGTH y cols. ⁵ y DAFT y cols. ⁶ han demostrado la repercusión que la adición de sulfamidas a la dieta puede originar; los primeros vieron la detención del crecimiento y el aumento del tiroideo en las ratas; lo primero es explicable por una acción sobre la flora intestinal, y lo segundo es un efecto independiente bien conocido dentro del bocio experimental. NIELSEN y ELVEHJEM ⁷ y NIELSEN SHULL y PETERSON ⁸ han visto cómo la sulfoguanidina o el succinil-sulfatiazol frenan la síntesis de la biotina, fenómeno que puede obviarse con inositol (LINDLEY y CUNHA ⁹) seguramente porque éste mejora la síntesis afectada de la biotina. Estos efectos son, sin duda, complejos, pues la acción de los bacteriostáticos o antibióticos sobre la flora intestinal puede producir frenación de una síntesis o mejoría de otra según que las bacterias inactivadas fueran de formación o destrucción de una vitamina; así, BENESCH ⁸ ha podido demostrar con el contenido de la fístula cecal de una enferma, que la flora que en aerobiosis forma nicotínico lo destruye en anaerobiosis. Las sulfas y la estreptomicina, que en las ratas producen un descenso de la síntesis del fólico en las ratas, le aumentan en los pollos (MOORE y cols. ¹⁰); asimismo ELVEHJEM y cols. ¹⁰ han podido ver cómo el perro con sulfas en la dieta, que recibe seis vitaminas B, crece bien sin fólico mientras recibe nicotínico, pero si se suprime éste se presenta la carencia en fólico. Esto indica que incluso con una flora adversa se puede mejorar la nutrición en un cierto principio suministrando o suprimiendo otros.

Nuestro interés en un principio se ha centrado alrededor de conocer el efecto sobre el crecimiento y el estado de ciertos órganos, sobre todo de los endocrinos, estudiando simultáneamente las modificaciones en el equilibrio de la flora intestinal; en esta comunicación presentamos los resultados alcanzados con respecto al crecimiento y modificaciones de la flora.

Metódica.—Se han utilizado 36 ratas jóvenes entre 35-45 días de edad, de peso comprendido entre 48-57 gramos, que fueron divididas en tres grupos.

El primer grupo recibía la dieta basal o dieta 79, cuya composición es la que sigue:

Sacarosa	71 %
Caseína	20 "
Aceite de olivas	3 "
Aceite de hígado de bacalao ...	2 "
Mezcla salina	4 "

A esta dieta 79-a se le añade en la 79-b, que es la que recibió el segundo grupo, un 1 por 100 de sulfoguanidina, que se resta en la proporción de sacarosa.

El tercer grupo recibe la 79-a con la adición de una solución de sulfato de dihidroestreptomicina, de tal modo hecha que dos gotas de la misma equivalen a 1 mg. de estreptomicina base, que es la dosis diaria por animal en las ocho semanas que dura la experiencia. La solución se prepara fresca cada tres días y se conserva en la nevera.

Cada uno de los tres grupos se subdividió a su vez en dos subgrupos, uno de ellos que recibe las vitaminas del grupo B por vía parenteral desde el comienzo de la experiencia a la dosis de 200 gammas de tamina, 400 idem de riboflavina, 200 de B₆, 400 de pantotenato cálcico, 2 mg. de nicotinamida y 20 mg. de cloruro de colina un día sí y otro no. El otro subgrupo no recibió las vitaminas B durante las tres primeras semanas, pero al acabar ese plazo las empezaron a recibir en la dosis de 100 gammas de B₆, 200 de riboflavina, 100 de B₁₂, 200 de pantotenato cálcico, 1 mg. de nicotinamida y 10 mg. de cloruro de colina diariamente por vía oral.

Algunos animales murieron en el período de deplec-

ción, pero esto ocurrió lo mismo en cada uno de los tres grupos principales.

Durante ocho semanas se siguió la marcha del peso de cada animal y se pesó la cantidad de dieta diariamente ingerida. En las hembras se siguió el ciclo estral, y al final todos los animales fueron sacrificados, obtenidos y pesados, guardándose para examen histológico todos sus órganos endocrinos, y determinado químicamente el contenido en ácido ascórbico de las suprarrenales. Como antes hemos dicho, el estudio de las modificaciones en los órganos endocrinos se ha dejado para otra comunicación.

RESULTADOS SOBRE EL CRECIMIENTO.

A continuación damos los datos de crecimiento—valores medios—en cada grupo.

CUADRO I

Crecimiento en cada grupo de la serie con las vitaminas por vía oral desde la cuarta semana.

A) Primera parte. Sin suministro de vitaminas:

Semanas	DIETA BASAL			DIETA CON SULFOGUANIDINA			DIETA CON ESTREPTOMICINA		
	Aumento peso semana	Gramos de dieta	Aumento % gramos de dieta	Aumento peso semana	Gramos de dieta	Aumento % gramos de dieta	Aumento peso semana	Gramos de dieta	Aumento % gramos de dieta
1. ^a	7,8	68	11,5	4,4	67	6,4	5,4	67	7,9
2. ^a	2,8	71	3,9	1,6	56	2,8	4,3	60	7,1
3. ^a	-0,8	54	Negativo.	-2,0	45	Negativo.	-3,3	50	Negativo.
Medias...	3,3	64	7,7	1,3	56	4,6	2,1	59	7,5

B) Con suministro peroral de las vitaminas:

Semanas	DIETA BASAL			DIETA CON SULFOGUANIDINA			DIETA CON ESTREPTOMICINA		
	Aumento peso semana	Gramos de dieta	Aumento % gramos de dieta	Aumento peso semana	Gramos de dieta	Aumento % gramos de dieta	Aumento peso semana	Gramos de dieta	Aumento % gramos de dieta
4. ^a	7,6	52	14,6	5,3	45	11,8	4,6	42	11,0
5. ^a	26,4	77	34,4	9,0	47	19,1	22,2	67	33,1
6. ^a	18,8	78	24,1	9,0	48	18,7	22,2	75	29,6
7. ^a	15,4	82	18,7	4,2	46	9,1	6,8	67	10,1
8. ^a	13,4	76	17,6	14,6	60	24,3	13,0	72	18,0
Medias...	16,3	73	22,0	8,4	50	16,7	13,7	65	21,0

Es evidente que el grupo con sulfamidas da en el primer período ya menor crecimiento aún que el basal, en el cual es de aceptar por tanto que se obvia parcialmente la falta de vitaminas por síntesis intestinal; en el segundo período los basales son los que más crecen, haciéndolo normalmente; la adición, en cambio, es menos eficaz en las de estreptomicina, aunque conserva alguna eficacia; en cambio, en

las de sulfaguanidina ésta es mucho menor, sin duda porque la esterilización con estreptomicina destruye la flora formadora y destructora y la de sulfamidas deja persistir la flora destructora de las vitaminas suministradas exógenamente.

En la otra serie, en la que se dieron las vitaminas por inyección, se obtuvieron los resultados que se expresan en el cuadro II.

CUADRO II

Crecimiento de cada grupo en la serie que recibe las vitaminas por inyección desde el principio.

Semanas	DIETA BASAL			DIETA CON SULFOGUANIDINA			DIETA CON ESTREPTOMICINA		
	Aumento peso semana	Gramos de dieta	Aumento % gramos de dieta	Aumento peso semana	Gramos de dieta	Aumento % gramos de dieta	Aumento peso semana	Gramos de dieta	Aumento % gramos de dieta
1. ^a	16,4	73	22,5	13,0	70	18,7	17,2	62	25,1
2. ^a	15,4	81	18,9	16,2	68	23,0	15,8	67	23,4
3. ^a	8,5	75	11,3	10,2	64	15,9	12,0	65	18,4
4. ^a	14,5	70	20,7	11,2	67	16,7	13,6	70	19,4
5. ^a	20,0	82	24,3	12,2	65	18,8	17,0	73	23,3
6. ^a	16,0	89	18,0	12,2	73	16,7	19,8	88	22,5
7. ^a	11,8	87	13,6	8,8	68	12,9	12,0	84	14,3
8. ^a	10,8	90	12,0	6,8	71	9,6	13,2	87	15,2
Medias...	14,2	81	17,6	11,3	68	16,6	15,0	75	20,0

En la figura 1 recogemos todos los datos referentes a los seis subgrupos para mejor visión

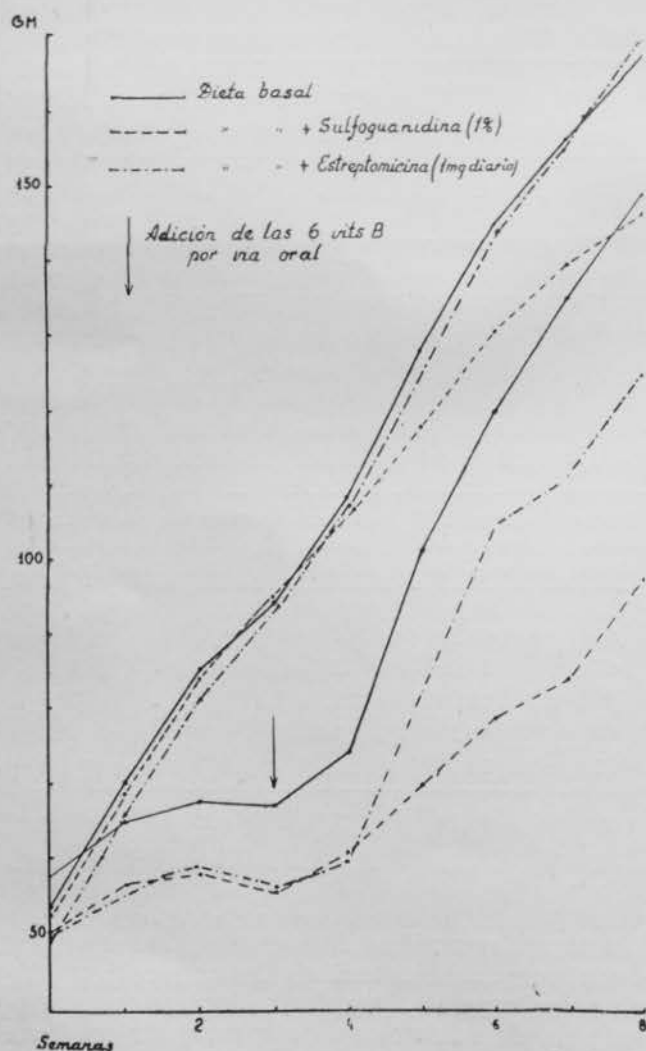


Fig. 1.

de conjunto del fenómeno. En ella se ve cómo la falta de vitaminas en la dieta retarda el crecimiento, pero aún más que en las basales,

en las que reciben los antibacterianos, y de éstas más en las que reciben sulfas que en las de estreptomicina, por la razón que antes dábamos. La adición de las vitaminas normaliza rápidamente a las basales y menos completamente a las otras, pero menos aún a las de sulfaguanidina, en las que se ve que la acción sobre la flora intestinal ha sido más adversa por afectarse las bacterias formadoras y no las destructoras. Las series que reciben las vitaminas por inyección, en las que no puede influir ya la modificación de la flora intestinal, crecen en efecto normalmente y sirven de término de comparación. Sin embargo, es de observar que el crecimiento es algo más tórpido en las que reciben sulfaguanidina. Para explicar este hecho no se puede pensar sino que sea un efecto secundario de la droga, como se demuestra porque comen menos que los otros grupos, viéndose que el crecimiento por 100 grs. de dieta no difiere esencialmente del de las basales; esto puede realizarse a través acaso de la hipofunción tiroidea.

Estas experiencias confirman lo sabido acerca del efecto que ejercen las modificaciones en la flora intestinal sobre el crecimiento, pero no permiten suponer que esta modificación de la flora haya actuado también modificando la función hipofisaria, pues en este caso el crecimiento habría sido menor de lo normal aun con vitaminas por inyección. Para averiguar si se producen esas repercusiones en la disbacteriosis experimental, como ocurre en las espontáneas que aparecen en las enteritis, son necesarias investigaciones ulteriores con otros dispositivos experimentales.

SUMARIO.

Se estudia el efecto sobre el crecimiento de las ratas, de la sulfoguanidina y estreptomicina ejercido a través de modificaciones en la flora intestinal formadora-destructora de vitaminas.

BIBLIOGRAFIA

1. JIMÉNEZ DÍAZ, MARINA, ROMEO y PÉREZ GÓMEZ.—Rev. Clin. Esp., 37, 9, 19 0.
2. JIMÉNEZ DÍAZ.—Lecciones de clínica médica, t. IV, reimpreso 1950.
3. LIGTH, CRACAS, OLCOTT, a. FREY.—J. Nutrit., 24, 427, 1942.
4. DAPT, ASHBURN a. SEBRELL.—Science, 96, 320, 1942.
5. NIELSEN a. ELVEHJEM.—J. Biol. Chem., 145, 713, 1942.
6. NIELSEN, SHULL a. PETERSON.—J. Nutrit., 24, 523, 1942.
7. LINDLEY a. CUNHA.—J. Nutrit., 32, 47, 1946.
8. BENESCH.—Lancet, 1, 718, 1945.
9. MOORE, EVENSON, LUCKEY, MCCOY, ELVEHJEM a. HART.—J. Biol. Chem., 165, 437, 1946.
10. KREHL, TORRET, HUERGA a. ELVENHJEM.—Arch. Biochem., 11, 363, 1946.

SUMMARY

The effect of sulfaguanidine and streptomycin on growth in rats is studied, through its modifying effects on the intestinal flora which forms and destroys vitamins.

ZUSAMMENFASSUNG

Man untersuchte bei Ratten die Wachstumswirkung des Sulfoguanidins und Streptomycins, indem man die Modifikationen der Darmflora mit Neubildung oder Zerstörung der Vitamine beobachtete.

RÉSUMÉ

On étudie l'effet produit sur la croissance des rats de la sulfoguanidine et streptomycine à travers des modifications dans la flore intestinale formatrice-destructrice de vitamines.

ANTICUERPOS FRENTE AL SUERO DE CONEJO EN LOS ENFERMOS DE ESCLE-
ROSIS EN PLACAS

(¿Un nuevo aspecto de la patogénesis de la enfermedad?)

C. JIMÉNEZ DÍAZ, E. ARJONA y J. M. SEGOVIA.

Instituto de Investigaciones Médicas y Clínica Médica
de la Facultad de Madrid.

Hemos tenido ocasión recientemente de hacer una observación casual en una enferma de esclerosis en placas que posteriormente nos ha llevado a continuar este estudio en otros sujetos con la misma afección.

En una enferma que teníamos en nuestro clínica, decidimos hacer el tratamiento por el método de Koréssios con un suero de conejo conteniendo hemolisinas específicas por inyección de los hematíes de la enferma; este tratamiento, acerca del cual existen numerosas comunicaciones en la literatura, ha tenido en nuestras manos (venimos haciéndole en varios casos desde 1940) resultados muy diversos; en una parte de los casos el efecto ha sido total-

mente nulo, pero en algunos hemos visto evidentes mejorías; en uno, hasta el punto de que se consiguió hacer moverse a una enferma que ya apenas podía hacerlo, y cuando recidivaba nos pedía que le hiciésemos nuevo tratamiento, que la mejoraba siempre. Con todo, como el tratamiento de la esclerosis en placas (E. P.) es tan desesperantemente ineficaz, seguimos algunas veces haciendo este método sin grandes ilusiones en el resultado.

En esta enferma nos sorprendió que en la primera inyección de 0,1 de c. c. la reacción local que se produjo fué extraordinariamente intensa con pápula, enrojecimiento y un edema que se extendía a casi toda la extremidad; simultáneamente, esta enferma había tenido una erupción nodular eritematosa, que había sido, previa biopsia, diagnosticada por el profesor GAY de la vasculitis nodular de Montgomery; el eritema había desaparecido espontáneamente, pero la inyección del suero hemolítico, aparte de la reacción local, determinó un nuevo brote del eritema, confirmándose así su naturaleza alérgica inespecífica. Nos sorprendió esta reacción tan intensa, que comprobamos con una nueva inyección, y entonces pensamos si el suero hemolítico provocaba, a través de la hemólisis, un verdadero choque para el que la enferma fuera especialmente sensible. Se la hicieron entonces pruebas intradérmicas con suero de conejo sin tratar y suero de conejo con hemolisinas; la reacción fué igualmente positiva con ambos, con lo cual se demostraba que la sensibilidad era en realidad frente al suero heterólogo. Quisimos ver si se trataba de una reacción auténticamente específica y probamos simultáneamente suero de conejo y suero de caballo; solamente el suero de conejo daba reacciones positivas fuertes. Todo parecía, pues, indicar que en esta enferma existía una alergia frente al suero de conejo, que tratamos de confirmar haciendo la investigación de precipitinas en el plasma según la técnica clásica. El resultado fué sorprendente, como se ve en la tabla I.

TABLA I

Estudio de precipitinas para suero de conejo en la enferma M. Ur.

Dil. del antígeno (resultado): 1/2, 1/4, 1/8, 1/16, 1/32, 1/64, 1/128, 1/256, 1/512, 1/1024.

Como se ve, existían en la enferma precipitinas (macro) para la seralbúmina del conejo.

Este hecho nos pareció muy sorprendente y quisimos, naturalmente, averiguar hasta qué punto se trataba de una coincidencia casual o si se podía hallar lo mismo en otros sujetos con la misma enfermedad y en normales. A este fin hemos realizado la misma investigación, estudio de precipitinas en el plasma y reacción intradérmica al suero de conejos, en un conjunto de personas, veinte en total, de los cuales tenían