

Revisión histórica de la diarrea infantil

Dado el gran interés que para nosotros representa el estudio exhaustivo de los problemas referentes a la Gastroenteritis o Diarrea Aguda del niño, y siendo inexcusable el conocimiento histórico y el desarrollo de las observaciones clínicas y terapéuticas referentes a un proceso patológico dado, es que hemos creído conveniente llevar al repertorio bibliográfico en nuestro idioma los conceptos expuestos en relación con este tópico por los Drs. Benjamín Kramer y Abraham Kanof en reciente artículo dado a luz en lengua inglesa.

La diarrea, o disentería, es una de las enfermedades más remotamente conocidas en la historia de la humanidad, encontrándose referencias a esta molesta y peligrosa condición en los más antiguos escritos que hoy se conservan. Se acepta que la moderna palabra "cólera" deriva del hebreo *choli-ra*, y en los escritos bíblicos de los antiguos palestinos encontramos las primeras referencias registradas de esta enfermedad. En II Crónicas XXI, 19, se reporta el hecho de que Jehoram murió de un flujo intestinal incurable que duró dos años. Un escriba describió posteriormente en Actas XXVIII, 8, no solo la diarrea incontrolable que acacó al padre de Publio, sino que también registró el primer intento psiquiátrico acerca del tratamiento del problema cuando Pablo curó al venerable paciente poniéndole las manos sobre el vientre.

En el período griego, tuvo Hipócrates bastante que decir sobre la diarrea aunque no escribió ningún texto especial sobre enfermedades de los niños. Estuvo consciente ya de la influencia del tiempo cuando expresó: "Porque cuando el calor sofocante se establece de súbito, mientras la tierra está humedecida por las lluvias vernaes, los

vientres de los hombres no se hallan en estado de orden, lo cual es imposible ya que después de una tal primavera, el cuerpo y su carne deben hallarse cargados de humores... Disenterías son susceptibles también de ocurrir..." Hipócrates parece haber estado también consciente de que había diferentes tipos de esta enfermedad cuando dice: "Diarrea cuando ellos caen con fiebre o "con inflamación del hígado" y "aquellas que son dolorosas" tienen un mal pronóstico". Los casos "acompañados de sangre y membranas desprendidas de los intestinos" (¿disentería bacilar?) gozaban de mejor pronóstico. Hipócrates fue uno de los primeros en acusar la diarrea en la dentición. Notó la importancia de la anuria en la diarrea: "aquellos que pasan humores por debajo y orinan escasamente... están enfermos". Prestó consideración también a la diarrea crónica (¿enfermedad celíaca?): "Aquellos que no pasan agua en proporción, pero que de su vientre pasan desde su más tierna infancia, constantemente, sustancias no digeridas, están enfermos".

Durante los siglos III y IV inmediatamente siguientes al nacimiento de Cristo y al comienzo de la desintegración del

Imperio Romano se escribió poco sobre Medicina o sobre diarrea. De este período solo tenemos los escritos de los talmudistas, y el excelente Tratado de Pediatría de Soranus.

Los talmudistas, que en sus voluminosas discusiones y anotaciones nos dejaron un panorama detallado de la vida de los primeros siglos de nuestra era, subrayaron que algunas alteraciones súbitas en los hábitos de vida, especialmente excesos en comer, eran capaces de causar diarrea. El Rabí Samuel subrayó la importancia de los líquidos: "Aquél que come sin beber, come sangre de su propio cuerpo... y éste es el comienzo de la diarrea". No hay duda de que la diarrea o disentería fue considerada una enfermedad grave. El Rabino José deseaba morir de esta enfermedad, "porque el sufrimiento que ella producía era tan grande que absolvería a sus víctimas de las torturas del infierno en el otro mundo".

Su terapéutica nos parece hoy ser muy peligrosa porque, como veremos, el tratamiento registrado por los escolares del Talmud permaneció esencialmente inalterable durante más de mil años. Ellos aconsejaban aplicaciones externas en el abdomen—usualmente calor en cualquier forma, o irritantes tales como el vino y el aceite. Había también una forma de aplicaciones de ventosas en el ombligo. En la dieta aconsejaban vino de uvas o de manzanas viejas, o limones. Para el tenesmo la hija del rabino Ashe recibió semillas de pimienta en vino. Mucha agua era también aconsejada.

Es posible que los rabinos estuvieran conscientes de la contagiosidad de la disentería. Aunque era un sagrado deber el visitar a los enfermos, ellos aconsejaban no hacerlo con los enfermos con diarreas y enfermedades de los ojos. Y, a pesar de la arraigada objeción de

los rabinos a tocar los cuerpos de los fallecidos, estos antiguos sabios aconsejaban la fumigación de los cadáveres de las víctimas de la diarrea.

Durante este mismo período fue escrito el primer tratado conocido dedicado especialmente a la Pediatría. Soranus de Efeso (98-117) escribió este libro que constaba de 23 capítulos, entre ellos uno sobre el "flujo del vientre". Soranus de Efeso fue el primer autor que mencionó la "prueba de la uña" para determinar la pureza de la leche. Esta prueba continuó en uso por más de 1,600 años, y fue repetido casi verbatim en el primer libro inglés sobre enfermedades de los niños escrito por Thoma Phaer en 1545 "en latín". Esta antigua prueba para comprobar la palatabilidad de la leche se repite hasta 1752 en el "Tratado sobre la teoría y práctica de los partos", de W. Smeillie.

La desintegración del Imperio Romano fue seguida por las Edades Oscuras, no iluminadas para la Medicina, lo mismo que sucedía con las otras ciencias y artes. Los artículos médicos estuvieron confinados principalmente a los médicos árabes que se dedicaron a traducir a los antiguos griegos. Las traducciones fueron reintroducidas luego en Europa por autores hebreos que las retraducían del árabe al latín. Uno de los manuscritos más conocidos sobre pediatría de este período es el "Liber de Pasionibus Puerorum Galeni", atribuido a Galeno pero que era realmente un compendio de muchos ensayos médicos clásicos reunidos durante los siglos sexto al noveno. Nada nuevo fue agregado al tratamiento de la diarrea en este libro.

Sin embargo Rhazes (852-932), un persa de un período posterior, al referirse a la diarrea, unió los conceptos antiguos con los más modernos entonces al atribuir la enfermedad a la dentición, adquiriendo catarro (infección

parenteral) y tomando leche averiada. Rhazes fue un médico laborioso que trató y escribió sobre muchas enfermedades y encontró la incidencia de diarrea como alta. Un compatriota de Rhazes, Avicena, o Ibn Sina, también escribió un capítulo sobre enfermedades de los niños e incluyó entre ellas un párrafo que atribuía la diarrea a la dentición y reafirmó la necesidad de la concurrencia etiológica de las fermentaciones de vientre y de las semillas de frutas, pero agregó dos ideas nuevas: la primera fue el consejo de "...beber 5 granos de cuajo de cabrito (kid rennet) en agua fría..." La administración de órgano glandular fue repetida en subsiguiente literatura sobre la materia hasta la era moderna, constituyendo un interesante fundamento para nuestro uso contemporáneo de extractos pancreáticos en el tratamiento de la diarrea crónica. La otra admonición era "...en lugar de leche déjeles tomar... un poco de cebada remojada en agua..." La prohibición de la leche y el uso del agua de cebada nos conduce al presente.

El Renacimiento con el despertar del pensamiento científico produjo muchos escritores sobre asuntos médicos, y el descubrimiento del arte de imprimir facilitó la supervivencia de gran parte de su trabajo. El primer libro impreso sobre Pediatría apareció en 1742. Fue escrito por Paulus Bogellardus (Fiume, Italia ?-1492) y apareció primero en Padua. La diarrea ocupa un largo capítulo, y el autor se refiere francamente a Galeno, Avicenna y Rhazes. Una contribución significativa, sin embargo, fue su creencia de que algunos casos de diarrea mejoraban cuando el bebé era alimentado con leche de cabra diluída en agua fría.

El segundo libro impreso sobre Pediatría, por Bartholomeus Metlinger

(Augsber, -1941), apareció en 1473. Metlinger también achaca la etiología de la disentería a la dentición, pero su tratamiento es bueno: "Si el niño no está al pecho, darle leche de cabra desgrasada, también leche de almendras diluída con agua caliente. Este libro de Metlinger tuvo una tremenda influencia sobre la Pediatría porque fue incorporado por Rosalin en un libro de Obstetricia y traducido al inglés, gozando de numerosas ediciones tanto en francés como en inglés.

La posibilidad de verse a sí mismo en letra impresa fue estimulando aparentemente a los pediatras entonces como ahora, porque aquellos años primeros pronto vieron dos tratados más sobre el cuidado de los niños. Un autor, Cornelio Roelans, escribió su libro *Enfermedades de los niños todavía en la cuna*, hacia el final del siglo xv, y el segundo, de Sebastián Oestreicher, publicado en 1546, que fue realmente un extracto del de Roelans. El trabajo de Roelans es a su vez una recopilación de los autores clásicos. En su lista metódica de 52 enfermedades de la niñez incluyó la diarrea, pero ni él ni Oestreicher tuvieron nada que agregar a lo ya anteriormente notado.

El "padre" de la Pediatría en Inglaterra, Thomas Phaer, ganó su título al escribir *El Libro de los Niños* en 1584. El libro era también otra recopilación de los autores clásicos y su principal importancia es histórica, puesto que su existencia ilustra la tendencia del Renacimiento a traducir los autores clásicos en el idioma vernáculo. Sus ideas sobre la etiología de la diarrea no eran nuevas. Su tratamiento no era tampoco nuevo, aunque es interesante notar que subrayó la abstención de la leche por períodos de dos horas durante la enfermedad y luego aconsejaba calentarla cuando su uso era restablecido. Ni Ro-

bert Penell ni Francisco Sylvius (Amsterdam, 1674) (cisura y acueducto de Silvio) agregaron nada nuevo a la materia.

En Francia fue Simón de Wallembert el primero, en 1565, en publicar un tratado sobre Pediatría, *Cinco libros sobre la manera de alimentar y guiar los infantes desde su nacimiento*. Este autor no agregó nada nuevo, pero su clasificación de las diferentes formas de la enfermedad es interesante: "1) el alimento es pasado como cuando se comió (en griego: lientería); 2) despellejamiento de los intestinos (en griego: disentería); y 3) ninguno de aquellos dos (llamado diarrea por los griegos)".

Walter Harris en su *De Morbis Acutus Infantum*, publicado en Londres en 1689 y durante varios cientos de años el libro más popular en inglés sobre Pediatría, fue el primero en poner una nota moderna original y sorprendente sobre el asunto de la diarrea: "Todas las causas de enfermedades en los niños, que yo ya he mencionado, y todas las que se puedan derivar de ellas, se centran en una próxima e inmediata Causa, a saber un ácido universalmente prevalente". El uso que hizo de la palabra ácido no es fortuito, porque después de citar la diarrea como la causa usual de acidosis, va a dar una descripción del estado acidósico que indica claramente que él vió y estudió casos de intoxicación intestinal: "Si el asunto se prolonga a posteriori, ellos se ponen más pálidos y más pálidos... el semblante... una mezcla de amarillo y verde... el estómago se hincha... un barro o dos en la piel... También tiene sibilantes y su aliento tan fuerte... a veces produce cólicos, a veces deposiciones verdosas, y a veces violentas descargas acuosas...". Harris, igual que Hipócrates, también subrayó la aparición estacional de la diarrea: "Desde mediados

de Julio hasta mediados de septiembre las gripes epidémicas de los niños son tan maduras todos los años, que más de ellos mueren usualmente en un mes que en 3 ó 4 meses de otra época del año; porque el calor de la estación comúnmente los debilita... En su tratamiento él intenta realmente neutralizar el ácido por el uso de "polvos testáceos, o absorbentes de ácido" y ofrece una larga lista de sustancias productoras de álcali.

Los Heberdens, padre e hijo, en su libro, *An Epitome of the Diseases Incident to Children* (Londres, 1807), incluyó un pequeño capítulo sobre diarrea que también aconsejaba medicación concreta además de astringentes, y a veces un emético más un ligero catártico como el ruibarbo.

Uno de los más famosos ensayos sobre diarrea es el de Benjamín Rush. Escrito en 1777, es una descripción concisa, cuidadosa y completa del cólera intantum. Este autor comparó la diarrea de verano de los infantes con una enfermedad de adultos que él llamó "cólera y fiebre remitente". Puesto que el cólera verdadero o cólera asiático no atacó en este país hasta la epidemia de 1832-1833, él estaba probablemente identificando la disentería bacilar de los lactantes con la infección bacilar de los adultos. La misma identificación fue hecha sobre una base bacteriológica en 1901-1903 por el grupo Rockefeller en los cuatro años siguientes al establecimiento por Shiga de la etiología de la Disentería del adulto.

En su ensayo negó Rush enfáticamente la antigua idea de que la dentición o las lombrices eran las causantes de la diarrea. Subrayó el factor de tiempo caluroso y, aunque no fue original en ello, él hizo, contrariamente a los dichos de Rhurah, una innovación en

cuanto a profilaxia. Fue el primero en sugerir los beneficios de mandar los pequeños infantes al campo durante los meses de verano. Entre las sugerencias adicionales para la profilaxis (él fue único en recalcar este aspecto de la enfermedad) incluyó el uso de baños fríos diarios, cuidado de las ropas de verano adecuadas, alimentación con carnes saladas, prohibición de vinos añejos y limpieza personal. Su tratamiento no fue original: eméticos, catárticos, enemas, láudano, bebidas diluidas, emplastos de triaca en la pared abdominal y baños de asiento tibios. La gran contribución fue su énfasis sobre las relaciones del calor veraniego con la diarrea, y la importancia de la higiene apropiada en la prevención de la enfermedad. En la primera parte del siglo XIX aparecieron las primeras descripciones de las alteraciones post-mortem subsiguientes a la diarrea. James Jackson fue el primero en realidad a estudiar las alteraciones tisulares. Al lado de la emaciación general, encontró evidencias de inflamación en el estómago y el duodeno. Había generalmente además inflamación de la mucosa en el resto del intestino delgado. En el intestino grueso halló ocasionalmente no sólo inflamación, sino úlceras "semejantes a las aftas bucales". Una descripción ligera de la patología del *cólera infantum* fue incluida luego en un libro sobre el tratamiento de los niños por William P. Dewees en 1825. Este libro, incidentalmente, ofrece la primera sugestión que nosotros hemos podido hallar para la inyección parenteral de sal y de agua en esta enfermedad. El primer reporte exclusivamente anatómo-patológico sobre la diarrea fue realizado por W. E. Horner. Su reporte señaló por vez primera que el *cólera infantum* producía un proceso folicular que afectaba las glándulas mucosas y los folículos más

bien que un tipo vascular de inflamación. Estos hallazgos anatómo-patológicos fueron confirmados en 1858 por J. Lewis Smith.

Algunos de los artículos escritos sobre diarrea durante los siglos XVIII y XIX son confusos y bizarros. A menudo ofrecían no solo las ideas sino además el lenguaje de la edad media. En época tan adelantada como en 1837 apareció en letra impresa la teoría "miasmática" del origen de la diarrea. Hubo un intento por establecer la semejanza original de los tres fenómenos de Fiebre (descrito por los autores médicos bajo los distintos nombres de Hidrocefalia interna, Cyanche trachealis y Diarrea infantum). Otro artículo reportó un caso de diarrea tratado con ácido nítrico. Un artículo proponía demostrar que el *cólera infantum* era la misma enfermedad que el *cólera asiático* y que ambas podían ser evitadas y curadas por las mismas medidas que se utilizaban contra el escorbuto, mientras otra publicación halló que la diarrea era causada por la malaria de los lugares muy populosos, como las ciudades.

Hubo además muchos artículos que, aunque no agregaban nada nuevo, tabulaban y clasificaban las varias manifestaciones de la enfermedad, y resumían su tratamiento. Sin embargo, una nueva ciencia básica necesitaba ser desarrollada antes de que pudiera obtenerse un verdadero progreso.

Hacia el final del siglo XIX, la genialidad de la nueva ciencia de la Bacteriología vino a competir en la cuestión del *cólera infantum*. Escherich en Alemania y Booker en los Estados Unidos habían sospechado durante mucho tiempo la base bacteriológica de esta enfermedad. El obstáculo principal para lograr el aislamiento de un organismo específico y su identificación como cau-

sa de diarrea fue la plétora de bacterias normalmente halladas en el tractus intestinal. Escherich estableció por primera vez que el *Bacillus coli* era el habitante principal del tractus intestinal superior. El número de bacterias fue rápidamente aumentado por Gessner en 1889 al aislar 7 organismos más solamente en el duodeno, y por Gillespi que en 1893 reportó 24 organismos diferentes del estómago. A estos investigadores siguió una pléyade de otros que en el cadáver y por medio de observaciones en pacientes con fístulas aislaron un número constantemente creciente de tales organismos.

Desde que el descubrimiento por Pfeiffer de la lisis específica de los organismos por el suero de convalecientes fue adaptado al fenómeno de la aglutinación por Widal, y desde que el fenómeno de aglutinación fue utilizado a su vez por aquél en el diagnóstico de la fiebre tifoidea, pareció hallarse disponible un buen método aplicable al problema de la diarrea. Shiga logró demostrar muy pronto que, en la disentería, el organismo incriminado era precipitado por el suero de convaleciente en un caso que se estaba recuperando de la enfermedad. Este método demostró ser también útil en la diarrea de los niños por el trabajo de Duval y Bassett durante el verano de 1902. Además, Gay demostró que el suero de caballos inmunizados con el bacilo de Shiga podía ser usado para la identificación de los organismos sospechosos. Estos métodos, además de los estudios culturales generales y de reducción de azúcares, y una consideración exhaustiva de las condiciones de su ocurrencia en niños enfermos de diarrea en diferentes localidades, vinieron a ser los principios fundamentales para una nueva serie de investigaciones emprendidas a instancias del Instituto Rockefeller de Investigaciones Médicas.

Simon Flexner, bajo el cual se organizó el estudio, estableció una investigación motivada centralmente, pero geográficamente extensa, sobre las relaciones del bacilo de la disentería con la diarrea de verano de los lactantes y niños mayorcitos. Los problemas de organización del control central y de la responsabilidad individual fueron el anticipo de proyectos similares, en escala gigantesca, sobre la investigación científica realizada durante la II Guerra Mundial. Había 12 hospitales y "nurseries", y 22 investigadores adscritos a este estudio. El reporte es ahora clásico en la materia. A la conclusión del estudio pudo establecerse con razonable seguridad que el *Bacillus dysenteriae* resultaba aislado en número considerable de las deposiciones, especialmente del mucus, de niños que padecían de diarrea de verano. La estrecha asociación de este bacilo con la mucosa intestinal que se destaca en el material de autopsia por John Howland, demuestra que es la acción patógena establecida del bacilo para los seres humanos, lo cual con el hecho de que la sangre de los niños convalecientes de esta enfermedad aglutinaban al organismo, apoyó fuertemente la presunción de una relación causal entre dicho organismo y las lesiones intestinales.

Los estudios bacteriológicos y patológicos fueron apoyados por estudios clínicos concomitantes; de éstos se derivaron ciertas conclusiones que tenían que ver directamente con el control de la enfermedad. Todos los observadores estuvieron de acuerdo en que la enfermedad se veía sobre todo en ambientes de mala higiene, en tiempo caluroso y con alimentación artificial. La suciedad, el calor, un bacilo conocido, y la leche de vaca, todos ellos parecían constituir un índice acusador hacia los métodos de preparar las fórmulas arti-

ficiales. Desde que se demostró que el tratamiento con suero antidisentérico era sólo de beneficio dudoso aún en estos estudios iniciales, el valor práctico de aplicar el nuevo conocimiento referente a los factores etiológicos consiste en la *prevención de la enfermedad*.

La importancia de la suciedad y el calor para transformar la leche en un elemento letal fue anticipada por los estudios de Park y Holt durante los veranos de 1901 y 1902. El filántropo Straus, convencido por Park de que la leche impura que se daba a los lactantes de Nueva York era responsable de la

tremenda incidencia de diarrea, estableció una serie de estaciones lecheras en las cuales la leche pasteurizada se daba gratis o se vendía a precios de costo. Se compararon los resultados entre los niños que recibían este tipo de leche, los alimentados con una buena leche embotellada, y también con las mejores leches embotelladas de una parte, y los alimentados con la notoria leche de lecherías servida y mantenida en grandes recipientes a la temperatura ambiente por la otra. Los resultados fueron concluyentemente expresados en las tablas originales, que las reproducimos aquí.

CUADRO I

ALIMENTOS Y RESULTADOS (INVIERNO) Rapaport y cols.

	Bien	Regular	Mal	Muertes	Total
Leche de lecherías	47	6	2	0	55
Leche condensada.	39	5	2	2	48
Leche embotellada de buena calidad.	51	13	1	3	68
Leche de distintos centros.	35	20	4	0	59
Leche embotellada de alta calidad.	5	0	1	0	6
Leche de pecho.	7	1	0	1	9
Totales, excluyendo los contados 2 veces:	156	41	8	6	211

CUADRO II

ALIMENTOS Y RESULTADOS (VERANO)

	Bien	Regular	Mal	Muertes	Total
Leche de lecherías	21	23	20	15	79
Leche condensada.	22	20	14	14	70
Leche embotellada de buena calidad.	37	23	29	9	98
Leche de distintos centros.	84	33	24	4	145
Leche embotellada de alta calidad.	9	3	0	0	12
Leche de pecho.	17	7	7	0	31
Totales, excluyendo los contados 2 veces:	184	108	88	41	421

La notable diferencia entre la influencia del verano y del invierno sobre el resultado de la alimentación con leches tratadas y conservadas por métodos diferentes apuntaba en una sola direc-

ción: el calor promueve la multiplicación de las bacterias de la leche, y la leche altamente contaminada da por resultado la enfermedad. No sólo Park, sino hombres como Jacobi, Kerley y

Holt estuvieron en condiciones de establecer la clara indicación resultante de este estudio: la *pasteurización obligatoria de la leche*.

La aplicación de las conclusiones sacadas de estos estudios resultó en un tremendo ahorro de vidas humanas. Esto puede ilustrarse por medio de unas pocas estadísticas. En la ciudad de Nueva York, durante el año de 1900, había por cada 1,000 nacidos vivos un total de 140 muertes por diarrea por debajo del año de edad; la cifra correspondiente durante el año de 1955 fue de 155. En 1899, el 31 por ciento de todas las muertes en bebés de menos de 1 año eran causadas por la diarrea; en 1929 la cifra era de 10%. La mejoría en la mortalidad infantil no se limitó, en efecto, a la ciudad de Nueva York, ni siquiera a los Estados Unidos. Variot en París, jefe del Hospital Belleville Baby, comprendió la necesidad de una leche pura y alimento a sus clientes infantiles con leche pasteurizada en pomos esterilizados. Cuando, 2 años después, el Dr. Dufours de Fecamp siguió su consejo, logró reducir la mortalidad por diarrea infantil desde 76,6% a 2,8%.

Los nuevos estudios bacteriológicos tuvieron además el efecto de resolver una antigua discusión. Desde los primeros tiempos, como hemos visto, numerosos autores habían sospechado el rol del tiempo caluroso en la producción de la diarrea. Hipócrates vio en ello una influencia sobre los humores del cuerpo. Howell creyó que el calor del verano agotaba el tono de la piel y forzaba una indebida cantidad de sangre hacia los órganos viscerales, causando congestión abdominal y diarrea. John Chapman, de Londres, creyó que el rol del calor era producir hiperemia de los nervios espinales que a su vez alteraba la circulación del contenido abdominal. Leonard Chalmer, un nor-

teamericano, creyó que el tiempo caluroso causaba diarrea en los niños debido a que el calor agotaba más rápidamente a éstos que a los adultos, y que el sistema digestivo resultaba alterado por este agotamiento. Howay pensó que el calor ejercía su efecto al inhibir la formación de ácido clorhídrico en el estómago, y que la diarrea resultaba de la ausencia de este ingrediente en los jugos digestivos. Fue Cooke quien en 1828 sugirió que mientras el calor jugaba un rol, no era la única causa. En 1890 desarrolló Rotch esta idea hasta el punto de establecer que el calor afectaba la leche de tal modo que hacía que su ingestión produjera diarrea. Rotch, incidentalmente, prosiguió su "hobby" febrilmente. Organizó la primera casa a orillas del mar para niños de la ciudad hacia 1887 (en Winthrop, Mass.), y allí toda la leche que se le servía a los huéspedes era tratada previamente en un esterilizador de Arnold. Sus esfuerzos llevaron a la organización del famoso Hospital Flotante en 1894. Con Mr. Walker fundó la granja Walker-Gordon en New Jersey. En 1892 ayudó a organizar la comisión médica de la leche, que dió por resultado la formación de la "Association of American Milk Commissions" en 1905. Mientras la identificación de estos organismos específicos delimitaba un grupo bien circunscrito de pacientes con diarrea, los clínicos y los bacteriólogos no tardaron en hallar, como veremos, que habían descubierto la causa de todos, o de una gran mayoría de los casos con este síntoma.

Los estudios clínicos y bacteriológicos del siglo XIX fueron aproximadamente contemporáneos con cierto número de estudios que echaron las bases para el conocimiento de las alteraciones químicas y fisiológicas básicas asociadas con la diarrea. Schmidt en 1885 fue el primero en estudiar las alteraciones quí-

micas del organismo resultantes de la diarrea. Este trabajo, realizado en adultos que padecían de cólera asiático, y basado en previos estudios de la sangre de sujetos normales, demostraron que la acidosis era usualmente un efecto concomitante de la diarrea grave. Los primeros experimentos que llevaron a una comprensión de la acidosis fueron realizados por Walker en 1877: alimentó conejos con ácido clorhídrico diluido y encontró que el contenido en anhídrido carbónico de la sangre era inversamente proporcional a la cantidad de ácido administrado a los conejos. Notó además que los animales presentaban una marcada hiperpnea antes de la muerte. En 1883 notó Stadelman, el primero, que la disnea observada por Walker en sus conejos se parecía bastante a la que se observa en el coma diabético y sugirió que era la acidosis el trastorno metabólico característico de la última enfermedad citada.

El concepto de *acidosis* se extendió rápidamente. Siguiendo las huellas de Stadelmann, los verdaderos ácidos producidos en la diabetes y responsables de la acidosis fueron identificados por Minkowski y Magnus-Levy. Naunyn consideró la acidosis como enteramente debida a la elaboración de una cantidad excesiva de ácidos: acetona, ácido diacético, etc., como se demuestra por su aparición en la orina.

Michaelis, un raro genio, médico y químico-físico, ofreció sus conocimientos de química y de matemáticas para la solución del problema. Estableció la existencia de un pH constante en el cuerpo, y demostró que una de las propiedades básicas de los tejidos humanos era su capacidad para mantener un estado casi constante, en relación con su concentración en iones ácidos y básicos. El símbolo pH fue introducido por Sorensen en 1909 como una expresión

adecuada y conveniente de las concentraciones de los iones hidrógeno. La relación de estos iones unos con otros poco variaban aún en los estados patológicos. Mediante un estudio de los sistemas de oxidación y reducción del organismo, y por la combinación de éstos con los buffers y sus funciones, Michaelis estableció los hechos básicos referentes a las relaciones químicas que concurren al mantenimiento del pH normal de la sangre.

Lawrence J. Henderson, el talentoso químico que se hizo profesor de química biológica en Harvard, recopiló estos hallazgos de Michaelis, agregando algunos propios y otros reportados por Hasselbach y Gammeltoft. Luego elaboró la primera, y hasta la fecha más integral, formulación del complejo sistema de buffers, mediante los cuales se mantienen los líquidos del organismo a un pH fijo de 7.4. Este notable investigador describió la teoría de la regulación de la neutralidad en el organismo animal en 1908. Luego hizo un estudio crítico de la neutralidad en el organismo animal en 1908, y después un estudio sobre la secreción ácida en 1911. Henderson estudió las variaciones de la acidez urinaria en 1912 y 1913, y la acidosis en la nefritis crónica terminal en 1927. Durante estos mismos años apareció también un número de artículos, resúmenes y monografías en los cuales discutió hechos y probabilidades referentes a la relación entre el bicarbonato y el anhídrido carbónico de la sangre. Esta relación puede ser alterada por cierto número de factores y, por el contrario, esta relación estará protegida por un gran número de soluciones "buffers". Estos conceptos fueron resumidos por él en una fórmula que dedujo de la "ley de acción de masas" que formuló Arrhenius para describir la acción de los ácidos débiles. La fórmula de Hen-

derson fue confirmada experimentalmente por Hasselbach, por lo que la fórmula modificada, ahora en uso bajo los nombres de los dos autores, expresa el hecho básico dentro de las complejidades de la situación:

$$\text{pH} = \text{pK}_1 + \log \frac{(\text{BHC}\text{O}_3)}{(\text{H}_2\text{CO}_3)}$$

teniendo aquí pH su significación (previamente descrita) y pK es la disociación conexas constante del ácido (carbónico, fosfórico, proteína ácida, etc.).

Sellards fue uno de los primeros en elaborar un método por el cual se podía medir la acidez de los tejidos del organismo. Henderson había notado ya que era tal la eficiencia de los sistemas de balance del cuerpo que el pH de la orina variaba raramente más de un grado minuto. Sellards procedió a medir la cantidad de bicarbonato de sodio que un sujeto podía ingerir antes de que cambiara el pH de la orina, y encontró que en sujetos en que el contenido en bicarbonato de la sangre era normal, una cantidad relativamente pequeña de bicarbonato (1 a 2 gramos) cambiará la orina normalmente ácida hacia el lado alcalino. Sin embargo, si el bicarbonato del plasma ha descendido (por ej. en acidosis), se necesitaría 10 veces esa cantidad para efectuar el mismo cambio. Esto lo colocó Sellards en una base cuantitativa.

Por el método de Marriott se obtuvieron muestras del aire alveolar mediante la respiración en un saco de caucho. El contenido en CO₂ de esta muestra, presumiblemente igual a la del aire alveolar, es también proporcional al contenido en ácido carbónico del plasma, puesto que el ácido carbónico y el bicarbonato siempre varían de modo paralelo. En la acidosis compensada el CO₂ alveolar (saco de caucho) también paraleliza el bicarbonato del

plasma y servirá para medir la concentración en bicarbonato. Van Slike, sin embargo, inventó un método por el cual el bicarbonato del plasma se mide directamente. Si se agrega ácido a la solución de bicarbonato de sodio, una cierta cantidad de CO₂ será liberada. La cantidad de CO₂ liberada, que puede ser medida, depende de la cantidad de bicarbonato presente. Hastings elaboró luego un método para determinar el pH de la sangre directamente. Van Slike fue capaz de postular al menos 9 tipos diferentes de estados ácidos o alcalinos a partir de las relaciones teóricamente posibles de H₂CO₃-BHC₃, y en muchos casos fueron halladas verdaderas entidades clínicas, las cuales encuadraban en cada uno de los tipos teóricamente posibles.

Schmidt (1885) fue el primero en encontrar evidencias de acidosis en diarrea. Sus métodos para la determinación de calcio, magnesio, sodio, cloro, y oxihemoglobina en la sangre eran rudimentarios y necesitaban grandes cantidades de sangre. Cuando Holt, Courtney y Fales investigaron el mismo tóxico, hicieron a su vez experimentos de balance, puesto que trataban niños de los cuales sólo se podían obtener pequeñas cantidades de sangre. El hallazgo de una pérdida mayor de bases que de ácidos tanto en la orina como en las heces, le llevó además a la conclusión de que la diarrea, esta vez en niños, estaba a menudo asociada con acidosis. Czerny, el clínico, fue el primero en apreciar completamente la semejanza entre la acidosis diarreica, la acidosis diabética y la acidosis de los perros de Walter, siendo la apreciación por Czerny de esta semejanza lo que estimuló a Howland y Marriott a proseguir estos lineamientos.

Howland y Marriott estudiaron un grupo de lactantes con diarrea grave y

demonstraron la presencia de acidosis por todos los métodos entonces disponibles: 1) un descenso de la tensión de CO₂ en el aire alveolar; 2) un aumento en la concentración hidrógeno-iónica del suero sanguíneo; 3) la medición de la cantidad de álcalis requerida para modificar la reacción de la orina; 4) el test de Sellards para la reacción del suero sanguíneo; y 5) la medición del descenso de la capacidad de combinación de la hemoglobina con el oxígeno.

Que el organismo humano no era un simple tubo de ensayo resultó cosa obvia desde el comienzo, y los investigadores empezaron bien temprano a estudiar los fenómenos fisiológicos asociados a las alteraciones químicas. La *intoxicación* y el *shock* como resultado fisiológico de la diarrea fueron mencionados por vez primera en 1876 en un artículo de Edward Waldo Emerson. La siguiente cita del artículo original servirá bien nuestro objetivo: "Los síntomas comunes de palidez, enfriamiento, cianosis de todas las superficies, y probablemente también de los pulmones, junto con el calor objetivo y subjetivo interno, así como la gran cantidad de movimiento y transudación en el intestino, la brusquedad del colapso y la aparente emaciación, así como la brusquedad de la recuperación y la reaparición del *calor y turgor vitalis* sólo demuestran... que la condición patológica principal fue una alteración completa de la circulación, es decir, ingurgitación de los órganos abdominales a expensas de los órganos periféricos y respiratorios. En efecto, es una condición análoga en muchos aspectos a otras dos alteraciones circulatorias, *síncope* y *shock*, cuya patología es estudiada extensamente en un interesante artículo del Practitioner, Oct. 1873, por T. Lander Brunton.

Aunque Blackfan fuera el primero en

demostrar la importancia de restaurar los líquidos del organismo y sus electrolitos mediante la irrigación intraperitoneal, fue en realidad Schloss (1918) quien realizó los estudios que constituyen la base de nuestro concepto moderno sobre la fisiología de la acidosis y de la intoxicación intestinal. Su reporte fue basado en un estudio de 46 lactantes con intoxicación intestinal, junto con 30 lactantes normales usados como control. En los enfermos halló uniformemente un marcado aumento del nitrógeno no proteico y de la urea de la sangre, junto con otros signos de insuficiencia renal. Sin embargo, puesto que el examen histológico de los riñones no ofreció base orgánica alguna para acción defectuosa, estableció que la alteración de la función renal era debida a la ausencia de agua suficiente para formar orina. La falta de agua era debida a su gran pérdida por las heces, el rechazo del agua por los pacientes, y la tendencia del paciente a vomitar la que ingería. Hay por consiguiente *hemoconcentración* que junto a una disminución del volumen de sangre (*hipovolemia*), también demostrada por Marriott, suprimía la función normal del riñón. Nosotros sabemos ahora por los trabajos de Starling que con una presión osmótica coloidal de la sangre mayor que la presión arterial en el glomérulo renal, la secreción de orina se detiene. La combinación de insuficiencia de excreción, deshidratación, y pérdidas a través de las secreciones intestinales dio por resultado una alteración general del balance iónico. Y como señala Powers, es la presencia frecuente de hemoconcentración lo que origina un cuadro clínico semejante en enfermedades de origen tan diverso como la fiebre del recién nacido, el cólera asiático, las quemaduras graves, la obstrucción intestinal alta, el shock traumático o histamí-

nico, intoxicación por gases de guerra letales, ciertos casos de influenza, y la hidratación provocada en animales.

Como consecuencia de este trabajo podía elaborarse ya perfectamente una explicación (hipótesis de trabajo) sobre la causa de la acidosis en la diarrea aguda. Czerny había sugerido originalmente que ésta podía ser debida a la entrada de ácidos orgánicos en la sangre, pero Howland y Marriott no encontraron suficiente incremento de los mismos para hacer plausible esta explicación. Steinitz sugirió que la causa podía ser una *pérdida de álcalis* por las deposiciones, pero aunque los experimentos de Holt, Courtney y Fales mostraron un predominio de álcalis en las heces, se observaba también un aumento del cloro. Howland y Marriott emitieron la hipótesis de que la acidosis era debida a una *retención renal de fosfato ácido de sodio* y lograron demostrar efectivamente un aumento del contenido en fosfatos del suero en algunos casos. El trabajo de Schloss sustentó esta hipótesis, aplicando Schloss en el mismo artículo el término de *intoxicación intestinal* al síndrome completo de síntomas tóxicos que seguía a algunas, y originaba el resto, de las alteraciones químicas así como de la insuficiencia renal resultantes de la diarrea. El rol de los riñones en la regulación de la neutralidad de la sangre fue luego analizado: los riñones sirven para estabilizar la concentración del plasma en las bases combinadas al bicarbonato a un nivel de 25 a 27 mEq. por litro. Esto se logra mediante dos procesos diferentes: el primero consiste en el *ahorro de bicarbonato* que filtra a través del glomérulo, siendo tal la eficacia de este mecanismo que, aunque sean excretadas grandes cantidades de bicarbonato por la orina después de su ingestión, sólo el 1% de dicha sal filtrada aparecerá nor-

malmente en la orina. El segundo mecanismo consiste en la substitución del hidrógeno o de los iones amonio por iones sodio en la orina tubular, pudiendo excretarse por este proceso grandes cantidades de ácido metabólico sin sacrificar el sodio del organismo. La notable capacidad de los riñones para conservar bases fijas esenciales fue demostrada cuantitativamente por Gamble en 1947.

De estos notables acontecimientos en tan corto periodo de tiempo, dependió grandemente la elaboración de los métodos químicos. En ningún otro campo se halla tan claramente indicada la relación entre ciencia "pura" y su implementación. Pocos actos de camaradería han sido más significativos que aquellos entre el químico interesado en la Medicina y el internista interesado en química.

Allá por el año de 1850 había realizado Schmidt estudios minuciosos sobre la composición de la sangre humana, siendo, en efecto, el primero en señalar la presencia de un predominio del potasio en los glóbulos rojos y del calcio en el suero. Los métodos químicos empleados, sin embargo, eran tales que se necesitaban grandes cantidades de sangre, cantidades que los hacían impracticables para estudiar con precisión las alteraciones resultantes de la enfermedad en el hombre. Tales estudios aguardaban la elaboración de técnicas más precisas que requirieran sólo pequeñas cantidades de sangre. Se hacía necesaria una ciencia de Micro-química.

Para llenar este vacío, hombres como Bang, Folin-Wu y van Slike elaboraron distintos micrométodos para determinar los elementos contentivos de nitrógeno de la sangre, y para llenar esta misma necesidad, y también los requerimientos de los estudios de balance, pronto surgieron micrométodos para la determi-

nación de los constituyentes inorgánicos de la sangre.

El sodio, constituyente básico principal del plasma sanguíneo, había sido determinado en el pasado mediante el aislamiento del sodio y del potasio en forma de cloruros, haciéndose la determinación del potasio como cloroplatinato, asumiéndose luego que la diferencia correspondería al sodio. Pronto, sin embargo, se elaboraron métodos para la determinación directa del sodio por medio de la formación de compuestos insolubles y medibles: ácido di-hidroxi-tartárico por Fenton en 1898, nitrito de sodio-cesio-bismuto por Doisy y Ball en 1910, uranyl magnesium sodium acetate por Streng, sodium uranyl zinc acetate por Barber y Kolthoff. El piroantimoniato de potasio había sido usado durante mucho tiempo para identificar el sodio, y Kramer y Tisdall usaron por primera vez esta reacción para determinar pequeñas cantidades de sodio en el suero no reducido a cenizas. Para la determinación del potasio en el suero usaron Kramer y Tisdall el método establecido de precipitar cobalnitrito de potasio y sodio, pero ellos determinaban pequeñas cantidades con gran precisión utilizando el permanganato para medir la cantidad de nitrito. Métodos para la determinación de la base total fueron desarrollados por Stadie y Ross y por Van Slyke, Hiller, Berthelsen. El método de la valoración de cloro ofreció dificultades por la necesidad de separar la proteína, siendo modificado por Kramer por otro que sólo requería 0,2 ml. para su dosificación.

Armados con los métodos que requerían sólo mínimas cantidades de sangre pudieron los químicos clínicos visualizar el cuadro químico dinámico completo durante y después de la diarrea. El complejo expresivo de la relación completa del balance anión-cación y los consti-

tuyentes de la base fija total podían ser estudiados minuciosamente. La culminación final de este progreso en la metodología vino con la perfección del *fotómetro de llama*. Con este instrumento puede hacerse casi instantáneamente la determinación del potasio y del sodio, de modo que ciertas alteraciones momentáneas reales que ocurren durante la enfermedad pueden ser seguidas paso a paso.

La elaboración del cuadro clínico de la diarrea hizo posible intentar por lo menos un acceso lógico a su tratamiento. Tal procedimiento fue esquematizado por Powers y consistía en cuatro puntos: administración de líquidos, transfusión de sangre, la supresión del alimento durante un período de tiempo, y la subsiguiente adición de alimentos en cantidades pequeñas y lentamente crecientes.

Esta perfección de los métodos proyectó luz en algunas entidades patológicas no relacionadas directamente con la diarrea. Darrow pudo demostrar que la membrana celular no era completamente impermeable al paso de los iones potasio como siempre se había creído que ocurría. Demostró Darrow el paso de los iones potasio hacia el líquido extracelular, así como los iones sodio pasaban desde aquél hacia el interior de la célula. Cuando los líquidos del organismo se restituyen con la mejoría del paciente, ocurre una disminución relativa del potasio celular. También especuló sobre los posibles efectos de un bajo nivel de potasio en la sangre en la parálisis periódica familiar y en el daño miocárdico. En 1824 demostraron Wilkins y Kramer las alteraciones electrocardiográficas resultantes de la hipokaliemia. Follis pudo producir experimentalmente lesiones cardíacas y renales mediante

una alimentación prolongada utilizando una dieta pobre en potasio. Gamble reportó en 1948 el caso de un lactante afecto de diarrea que presentó un bajo nivel de potasio en el suero, demostrando electrocardiográficamente ciertas alteraciones que luego desaparecieron a medida que se lograba la normalización del potasio en el suero. Gavan pudo reportar un caso similar. Los métodos por los cuales podía evitarse una hipokaliemia y alcanzar una más rápida restauración de la composición celular fueron resumidos por Gavan y Darrow, siendo también subrayada por Rapa-port la significación de un nivel normal de potasio, así como la importancia de la pérdida de fósforo y otros electrólitos.

Aunque los esfuerzos del grupo de Flexner y aquellos que aplicaron sus descubrimientos dieron por resultado una tremenda caída de la mortalidad infantil por diarrea, todavía quedaba un hueso duro constituido por muertes infantiles debidas a esta enfermedad. Las estadísticas vitales de la ciudad de Nueva York demuestran entonces que, mientras en los 25 años 1923-1947 la tasa de muertes por diarrea entre lactantes de un mes a un año de edad descendió desde 8,7 por 100,000 a 0,9, las cifras correspondientes para los de menos de un mes de edad eran de 1,1 y 0,5. La tasa de mortalidad por diarrea no había descendido en los recién nacidos en la misma escala que en los lactantes mayores.

En la ciudad de Nueva York hubo durante los años 1934-1938 la cifra de 924 muertes por un tipo de enfermedad diarrea que era nueva o no había sido identificada previamente. Fue descrita primero por Rice, Best, Frant y Abramson, quienes la denominaron *diarrea epidémica del recién nacido*, excluyendo cuidadosamente de este

grupo aquellos casos de diarrea causadas por organismos patógenos conocidos. Esta enfermedad se presentó en niños durante las 4 primeras semanas de edad, apareciendo únicamente en "nurserys" hospitalarias afectando lo mismo a pacientes ingresados en las salas como a los privados, así como del mismo modo a los alimentados al seno que a los alimentados con leche de pomo.

A pesar del interés despertado por este reporte, la enfermedad continúa apareciendo exuberantemente en muchos hospitales del país. La etiología no se ha establecido con verdadera certeza. En 1937, en la presentación de un reporte de Rice, el Dr. Joseph Colomb sugirió durante la discusión del mismo que la etiología podía estar determinada por un *virus filtrable*. Lyon y Folson (1949) hicieron la misma sugerencia en base a la ocurrencia de una epidemia mientras se extendía un brote de influenza entre la población hospitalaria. Light y Hodes (1943) pudieron transmitir la enfermedad a terneros usando una suspensión filtrada de heces de lactantes que padecían la enfermedad. Esto lo lograron hacer durante 4 epidemias distintas y pudieron propagar además la infección a través de una serie de terneros, no pudiendo encontrar el virus en las heces de lactantes o terneros normales. La posibilidad de una etiología viral de esta enfermedad ha sido reafirmada posteriormente por el trabajo de Buddingh y Dodd, quienes demostraron el desarrollo de inmunidad en los lactantes convalecientes al presentarse en ellos anticuerpos protectores del suero contra queratitis de los conejos que se inocularon por escarificación con material filtrado obtenido de heces diarréicas.

Se sabe ahora de modo general que

la diarrea puede ser causada por tipos específicos de *Escherichia coli*. Los primeros intentos para identificar estas cepas se hicieron en 1912 mediante la fermentación diferencial de azúcares, aislándose poco después un tipo serológico aunque no bien caracterizado. Un análisis antigénico más preciso fue completado en 1951, lográndose clasificar la *E. coli* según los antígenos O, K y H, habiéndose identificado por este análisis antigénico varias cepas como el agente causal de la diarrea infantil.

La historia de la diarrea, según ha sido esquematizada aquí, refleja la historia general del desenvolvimiento de los métodos médicos modernos. Primero sólo se tenía la acumulación de observaciones clínicas recopiladas por numerosos observadores a través de miles de años. Luego aparecieron en número creciente los reportes de exámenes cuidadosos de necropsias, con acúmulo gradual de las correlaciones entre los síntomas y las alteraciones orgánicas presentes en los órganos afectados. Después, con el desarrollo de las ciencias bacteriológica e inmunológica se fue haciendo posible la diferenciación más

fina y menos obvia entre las distintas entidades patológicas. Los crecientes avances de la Química hicieron dicha diferenciación más específica aún, mientras el desarrollo de métodos microquímicos permitieron una determinación precisa y rápida, aun cuando sólo se pudieran obtener cantidades mínimas de sangre, de modo que las correlaciones químico-fisiológicas pudieran ser seguidas durante todo el proceso de la enfermedad en estudio.

Finalmente, con el desarrollo ulterior de los conocimientos sobre las infecciones por virus, hay indicación de que este proceso extenderá aún más nuestros conocimientos básicos de la patología del niño, especialmente durante el período de recién nacido.

REFERENCIAS

- Kramer, B. and Kanof, A.*: Diarrhea in children: historical review; *The J. of Pediatrics*, 57:769, 1960.
- Rapaport, S., et al.*: Post-acidotic State of Infantile Diarrhea: Symptoms and Chemical Data; *Am. J. Dis. Child.*, 73:391, 1947