

ALGUNOS EFECTOS DE LA BATRACOTOXINA SOBRE LAS ELECTROPLACAS DE LA ANGIULA ELECTRICA Y SU ANTAGONISMO CON ANESTESICOS LOCALES

Eva Bartels de Bernal¹, María Isabel Llano¹ y Edgar Díaz²

EXTRACTO

La batracotoxina, el veneno de la rana del Chocó, se ha ensayado en la preparación de la electroplaca de la ánguila eléctrica registrando los potenciales de acción y de reposo con, microelectrodos intracelulares. Se encuentra que la batracotoxina despolariza y aumenta la duración del potencial de acción solamente cuando se estimula la célula repetidamente, es decir, cuando los canales de sodio están abiertos.

La tetrodotoxina, algunos anestésicos locales, y la defenhidramina, antagonizan la acción de la batracotoxina. Se discute la naturaleza de este antagonismo.

INTRODUCCION

La batracotoxina, substancia obtenida de *Phyllobates aurotaenia*, rana del Chocó, es el veneno no protéico más potente conocido en la naturaleza¹. Su mecanismo de acción fue estudiado en el corazón², músculo^{3,4} y nervio^{5,6} de varios animales, encontrándose que produce un aumento en la permeabilidad de la membrana celular al ión sodio. De tales investigaciones se sabe que esta acción es inhibida por la tetrodotoxina un bloqueador específico de los canales de sodio de la membrana conductiva⁷ y por la procaína, un anestésico local.

En este artículo se presentan resultados preliminares sobre la acción de la batracotoxina y su antagonismo con algunos anestésicos locales y la difenhidramina (benadrilo), en la preparación de la electroplaca de la ánguila eléctrica.

La ánguila eléctrica (*Electrophorus electricus*) se encuentra únicamente en la Amazonia y Orinoquia y es la herramienta ideal para estudiar bioelectricidad. Dos terceras partes de su cuerpo son órganos eléctricos especializados para generar bioelectricidad. Las ánguilas crecen hasta una longitud de 3 a 4 metros y pueden generar corrientes eléctricas de 600 voltios y 1 amperio. Los órganos eléctricos, derivados filogenéticamente del tejido muscular, tienen todas las propiedades de los músculos, pero han perdido la habilidad de contraerse. Las células eléctricas, "electroplacas", son muy grandes: 1.5 cm de longitud por 0.5 cm de ancho. Cada célula tiene un gran número de sinapsis, 30.000 a 40.000, con las mismas propiedades farmacológicas que la placa terminal del músculo esquelético de ranas y mamíferos. Debido a la especialización, los órganos eléctricos tienen una concentración alta de acetilcolinesterasa, recep-

tor colinérgico y ATPasa, los cuales están implicados en la transmisión y propagación de los impulsos nerviosos⁸, y se pueden estudiar *in vivo* e *in vitro*.

Gracias a la ánguila eléctrica se han aislado y purificado la acetilcolinesterasa⁹ y el receptor nicotínico^{10,11} en cantidades suficientes para un estudio *in vitro*. Sin embargo, el conocimiento sobre otras proteínas unidas a membranas conductivas, como algunas que controlan el flujo de iones, es limitado. Se espera que con el estudio de la toxina de la rana del Chocó en su acción sobre la electroplaca, se puedan obtener más informes sobre las reacciones químicas que ocurren en la membrana conductiva. Colombia es el sitio apropiado para estos estudios porque en ella se encuentran las ranas y las ánguilas eléctricas.

METODOS

Las células se obtienen según las técnicas desarrolladas por Schoffeniels y Nachmansohn¹² y Schoffeniels¹³: de la cola de la ánguila se corta una porción (más o menos 3 cm de longitud), de la cual se disecciona una serie de células que se fijan con hilos a un marco en una caja de lucita. Con la ayuda de un microscopio se aíslan las células individuales, seccionando en los sitios marcados con líneas interrumpidas, como se observa en la Figura 1. La célula así aislada se coloca entre 2 bloques de lucita (Figura 2) sobre una ventana que separa en 2 regiones la solución que baña la célula. La solución se puede cambiar en ambos lados inde-

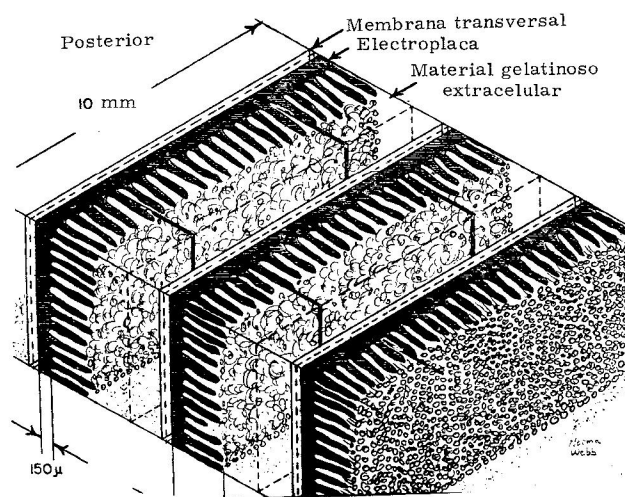


Figura 1. Modelo de una serie de 3 electroplacas: La cara innervada de la célula mira hacia la parte posterior de la ánguila. El lado sin innervación tiene muchas circunvoluciones de manera que el espesor de la célula varía entre 150 μ y 1 mm.

1. Departamento de Ciencias Fisiológicas, Sección de Farmacología y Toxicología, Facultad de Medicina, Universidad del Valle, Cali.
2. Departamento de Física, Universidad del Valle, Cali.

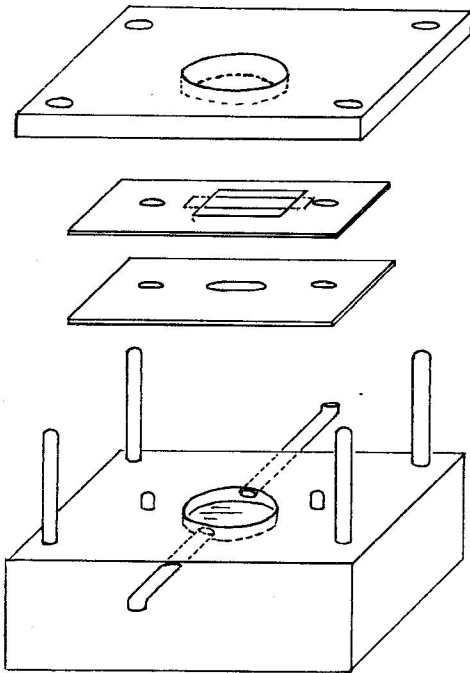


Figura 2. Modelo de la cámara en la cual se coloca la electroplaca aislada: Se pone la célula sobre una ventana y se fija la misma con 2 hilos de algodón.

pendientemente. Solo una cara de la célula tiene inervación y conduce impulsos nerviosos. Los potenciales de reposo se miden con microelectrodos intracelulares llenos con KCl 3M y un registrador papel "Varian". Como la pluma de este aparato no tiene la rapidez suficiente para seguir por completo los potenciales de acción, entonces los microelectrodos van a un osciloscopio "Tektronix". Las drogas se disuelven en salina fisiológica, cuya composición final en mM/ml es: NaCl 188, KCl 5, CaCl₂ 2, MgCl₂ 2, NaH₂PO₄ 0.3, NaHPO₄ 1.2, Glucosa 10. El pH se ajusta a 7.2. La temperatura del medio ambiente oscila alrededor de 25°C.

La batracotoxina fue obsequiada por el Dr. John Daly de los Institutos Nacionales de Salud (NIH) de Estados Unidos, Bethesda.

RESULTADOS

La Figura 3 muestra un experimento típico de la acción de la batracotoxina sobre el potencial de reposo. Primero se aplica carbamilcolina para poner a prueba la respuesta despolarizante de la célula. Después de la recuperación del potencial de reposo en solución fisiológica, se aplica batracotoxina 5×10^{-8} M por 25 minutos y 1×10^{-7} M por 8

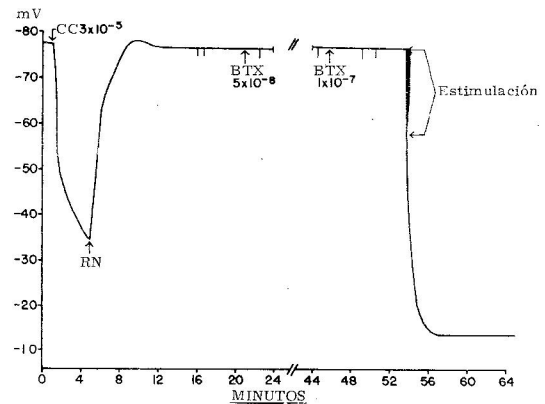


Figura 3. Acción de la batracotoxina sobre el potencial de reposo: Abscisa: Tiempo en minutos. Ordenada: Potencial de reposo en milivoltios. cc carbamilcolina, RN: solución fisiológica, BTX: batracotoxina. Frecuencia de la estimulación: 1/seg. Duración del estímulo: 0.1 msec, intensidad del estímulo: 2 voltios. Los trazados verticales indican un potencial de acción provocado por un solo estímulo. Las concentraciones de los compuestos en esta Figura y en las siguientes están expresadas en molaridad.

minutos y no se observan cambios en el potencial de reposo ni en el de acción. Pero, si durante varios minutos, ha precedido un período de estimulación supraumbral a una frecuencia de 1 por seg., se produce una despolarización sostenida del tipo todo o nada, que lleva al potencial de reposo a un valor entre 0 y 10 mV, y que es independiente de la concentración de batracotoxina.

Previamente, durante el período de estimulación, se observa la prolongación progresiva del potencial de acción, una despolarización residual creciente (Figura 4) y por último su bloqueo. A veces se aumenta la duración del potencial de acción hasta varios segundos, mientras que la duración normal es de 2 a 4 msec. La despolarización debida a la batracotoxina no se puede revertir con lavados de solución fisiológica o con una solución de d-tubocurarina 1×10^{-4} M. Tampoco se inhibe esta despolarización cuando se aplica batracotoxina en presencia de curare. El número de los estímulos necesarios para provocar la despolarización, depende de la concentración de la batracotoxina y del estado metabólico de la célula. Es decir, una célula con un potencial de acción grande se despolariza más rápido y con menos estímulos que una célula con un potencial de acción pequeño. No hay efectos cuando la batracotoxina se aplica por el lado de la célula sin inervación.

La Figura 5 muestra el antagonismo entre la batracotoxina y la tetrodotoxina. La tetrodotoxina, un inhibidor específico del flujo de sodio en membranas conductoras⁷, no tiene acción sobre la sinapsis. Se puede ver como la presencia de tetrodotoxina en concentraciones que no bloquean el potencial de acción, previene el aumento en su duración y

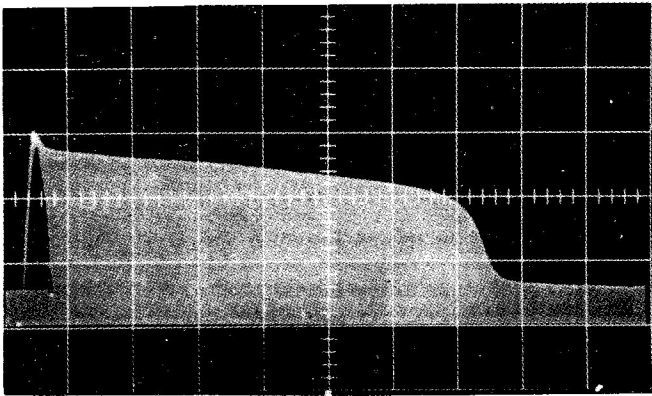


Figura 4. Acción de la batracotoxina sobre el potencial de acción: Potenciales de acción provocados por estimulación continua (1/seg). La duración de los potenciales se aumenta con cada estímulo. Los potenciales de acción están superimpuestos, el último potencial tiene una duración de 14 mseg. Calibración: vertical 33 mV, horizontal 2 mseg.

la despolarización causados por la batracotoxina. Solamente cuando se lava la célula con solución fisiológica se observa una despolarización inmediata que se revierte por completo en unos 10 minutos con una nueva aplicación de tetrodotoxina 3×10^{-6} M. Al lavar con solución fisiológica se despolariza la célula de nuevo, pero con una tasa de cambio inferior a la de la primera despolarización. La tetrodotoxina cierra los canales de sodio y se restablece el potencial de reposo del comienzo por acción del transporte activo, pues la célula no se repolariza cuando se aplica tetrodotoxina en presencia de ouabafina. La concentración de tetrodotoxina necesaria para repolarizar la célula y la tasa de cambio de esta repolarización son muy variables; dependen del estado de la bomba de sodio de la célula, el

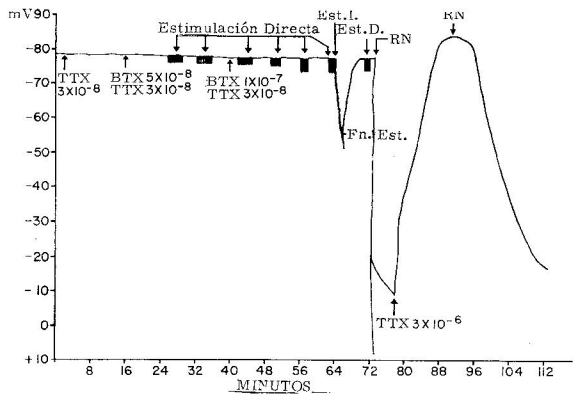


Figura 5. Antagonismo entre batracotoxina y tetrodotoxina: Abscisa: Tiempo en minutos. Ordenada: potencial de reposo en mV. BTX: batracotoxina, TTX: tetrodotoxina. RN: solución fisiológica. Est. D; Estimulación catódica. Est. I.: Estimulación anódica. La presencia de tetrodotoxina previene la despolarización pero ésta se observa inmediatamente después de lavar la célula con solución fisiológica. Fn. Est.: Final de la Estimulación.

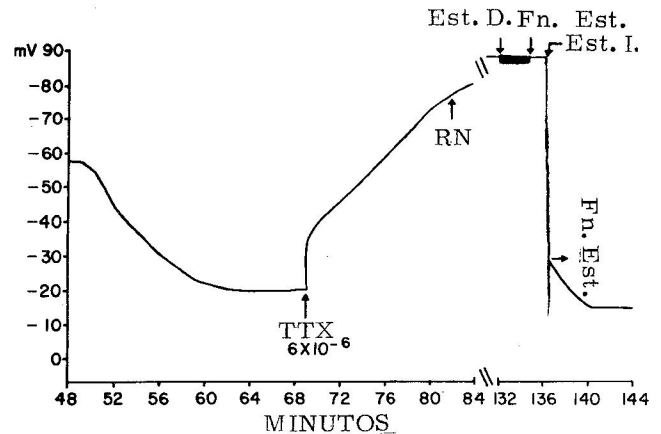
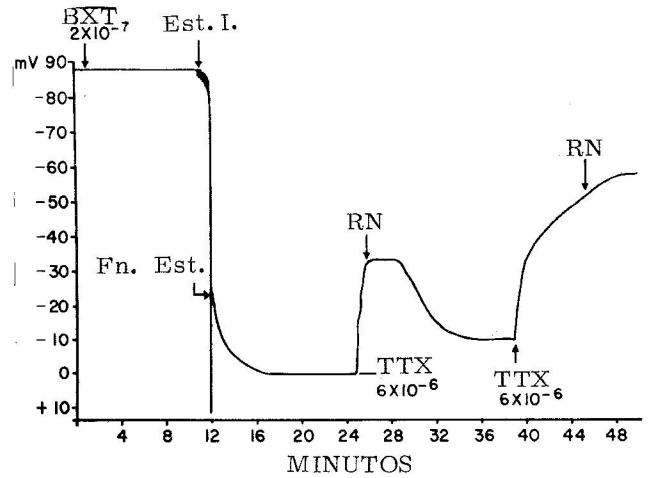


Figura 6. Recuperación del potencial de reposo en mV. BTX: batracotoxina. TTX: tetrodotoxina. RN: solución fisiológica. Para explicación ver texto.

cual cambia de una anguila a otra y de una célula a otra. A veces, una concentración de 2×10^{-8} M repolariza la célula en 8 minutos y a veces una de 6×10^{-6} M repolariza solo 50% en una hora. En el experimento de la Figura 6 se ha lavado la célula antes de una recuperación completa debido a aplicación de tetrodotoxina. Se observa de nuevo una despolarización más lenta, que se estabiliza en un potencial de 10 mV primero y 20 mV después. Pero si para lavar se espera a que la tetrodotoxina repolarice la membrana casi completamente, no se presenta una despolarización espontánea y se necesita otra estimulación para despolarizar la célula.

Albuquerque y sus colaboradores⁵ informaron que la procaína y la lidocaína, anestésicos locales no muy fuertes, previenen la despolarización por batracotoxina, pero no la revierten. La tetracaína es entre 2 y 5 veces más potente como anestésico local que la procaína¹⁴. La Figura 7 muestra un experimento típico donde 2×10^{-4} M de tetracaína revierte, casi por completo, la despolarización produ-

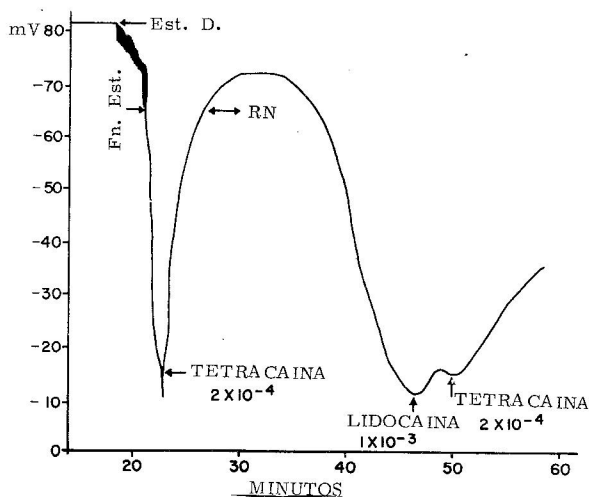


Figura 7. Antagonismo entre batracotoxina y tetracaína: Abscisa: tiempo en minutos. Ordenada: potencial de reposo en mV. RN: Solución fisiológica. Se ha aplicado batracotoxina 1×10^{-7} M por 10 minutos antes de estimulación.

cida por batracotoxina. Esta recuperación puede efectuarse también en presencia de batracotoxina junto con tetracaína en el baño. Concentraciones menores de tetracaína aplicadas en presencia de batracotoxina, pueden prevenir una despolarización pero no revierten el potencial cuando la membrana está en su estado de despolarización.

La difenhidramina tiene acción y potencia semejantes a la tetracaína (Figura 8). El análogo cuaternario de la difenhidramina (metiyoduro de difenhidramina) también tiene los mismos efectos que el compuesto terciario, lo cual indica que la liposolubilidad no tiene un papel importante y que el sitio de unión es en la superficie de la membrana tal como sucede con la tetrodotoxina.

La procaína es menos potente que las otras dos sustancias

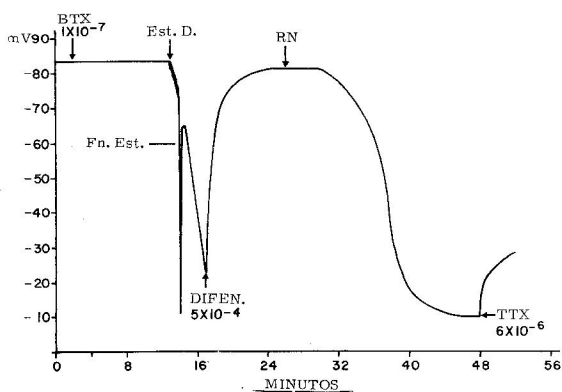


Figura 8. Antagonismo entre batracotoxina y difenhidramina: Abscisa: tiempo en minutos. Ordenada: potencial de reposo en mV. BTX: batracotoxina. TTX: tetrodotoxina.

mencionadas. Las concentraciones mayores de 1×10^{-3} M pueden revertir la despolarización causada por batracotoxina, pero solo parcialmente como muestra la Figura 9. Las concentraciones más bajas previenen una despolarización, pero se prolonga el potencial de acción y se mantiene un estado estacionario durante una estimulación continua. La membrana se despolariza inmediatamente cuando se lava la célula con solución fisiológica.

La lidocaína tiene la misma potencia que la procaína¹⁵ como inhibidor de la respuesta producida por carbamilcolina, pero es 10 veces menos potente como antagonista de la batracotoxina. Se necesita una concentración mayor de 1×10^{-2} M para obtener una repolarización parcial y transitoria comparable a la observada con la procaína.

DISCUSION

Los resultados descritos en este artículo sobre los efectos de la batracotoxina en la electroplaca difieren de los que informan Hogan y Albuquerque² y Albuquerque et al⁴. por los siguientes aspectos:

1. La batracotoxina puede penetrar y despolarizar la membrana solamente cuando los canales de sodio están abiertos debido a la activación de los mismos. No se observa despolarización en el estado de reposo de la célula (Figura 3). El hecho de que la batracotoxina no penetre durante este período, se puede deber a que los canales cerrados no permiten su paso a su sitio de acción, o a su inhabilidad para unirse con macromoléculas en su conformación en reposo.

El pH básico facilita la penetración o la unión: concentraciones de 2×10^{-9} M tiene efectos a pH 8.5, mientras que no los hay a pH 6 (Observaciones no publicadas). En la

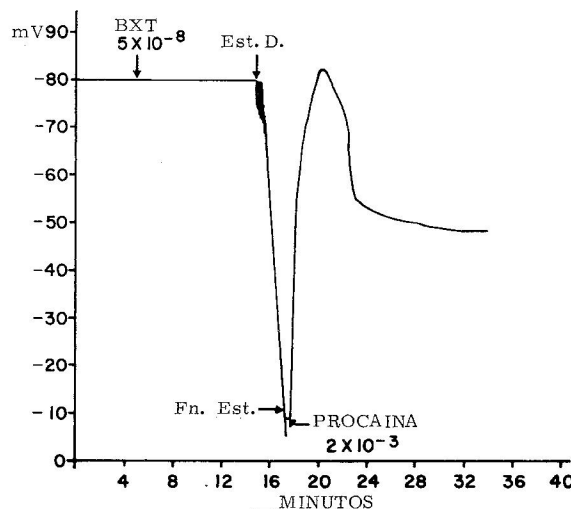


Figura 9. Recuperación parcial del potencial de reposo por acción de procaína: Abscisa: tiempo en minutos. Ordenada: potencial de reposo en mV. BXT: batracotoxina.

Cuadro I: Comparación de la estructura química y potencia de los compuestos ensayados como antagonistas de batracotoxina.

Nombre	Estructura química	Concentración ⁺
Tetracafna	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{H}_3\text{C}-\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OC}-\text{C}_6\text{H}_5 \\ \\ \text{H} \end{array} \cdot \text{HCl} \quad -\text{NH}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$	$2 \times 10^{-4} \text{M}$
Difenhidramina	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{H}_3\text{C}-\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH} \\ \\ \text{H} \end{array} \quad \begin{array}{c} \text{C}_6\text{H}_5 \\ \\ \text{C}_6\text{H}_5 \end{array} \quad \cdot \text{HCl}$	$2 \times 10^{-4} \text{M}$
Metiloduro de Difenhidramina	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{H}_3\text{C}-\text{N}^+\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array} \quad \begin{array}{c} \text{C}_6\text{H}_5 \\ \\ \text{C}_6\text{H}_5 \end{array} \quad \text{I}^-$	$2 \times 10^{-4} \text{M}$
Procáfna	$\begin{array}{c} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \\ \text{H}_5\text{C}_2-\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}-\text{C}_6\text{H}_5 \\ \\ \text{H} \end{array} \quad \cdot \text{HCl} \quad -\text{NH}_2 \cdot \text{HCl}$	$1 \times 10^{-3} \text{M}$
Lidocafna	$\begin{array}{c} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \\ \text{H}_5\text{C}_2-\text{N}-\text{CH}_2-\text{OCH}-\text{N}-\text{C}_6\text{H}_3(\text{CH}_3)_2 \\ \\ \text{H} \end{array} \quad \cdot \text{HCl}$	$1 \times 10^{-2} \text{M}$
Acetilcolina ⁺⁺	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{H}_3\text{C}-\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}-\text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array} \quad \text{Cl}^-$	

+ Concentración mínima necesaria para revertir la despolarización causada por batracotoxina.

++ Estructura química de acetilcolina para indicar la relación a los compuestos anteriores.

batracotoxina existe un nitrógeno terciario con un pK 7.45, el cual tiene muy poca carga a pH 8.5; debido a esto, la batracotoxina es más liposoluble a pH 8.5. Resultados preliminares con el análogo cuaternario de la batracotoxina señalan una potencia 50 a 100 veces inferior a la de la batracotoxina, pero con la misma acción cualitativa. Esto podría indicar que la mejor liposolubilidad de la batracotoxina facilita la penetración, y es responsable por su alta potencia; también permite concluir que el sitio de acción de la batracotoxina está dentro de la fase lípida de la membrana, un sitio no accesible fácilmente cuando la membrana está en estado de reposo y los canales de sodio están cerrados.

2. Cuando la batracotoxina está dentro de la membrana, la despolarización progresa con una tasa de cambio mucho más alta que la observada en todas las otras preparaciones^{3,5} (Figura 3). En la electroplaca hay una génesis del potencial de acción ligeramente distinta a la de los otros tejidos nerviosos¹⁶. Durante la subida del potencial de acción ocurre una inactivación despolarizante de potasio

además de la activación de sodio, la cual elimina la neutralización de los dos flujos iónicos de sentidos opuestos y de esta manera aumenta la corriente neta hacia el interior de la célula. Por otra parte, la cantidad de iones de sodio que entra a la célula durante un potencial de acción es 100 veces mayor que en el axón del calamar por área calculada. Es posible que esto se deba a que los canales de sodio están abiertos por un período más largo, ya que la duración del potencial de acción en la electroplaca es de 2 a 4 msec (a 25°C), mientras que en los músculos de rana y en el axón de calamar es de 0.5 msec. Otra posibilidad es que el número de canales de sodio por unidad de área sea mayor en la electroplaca que en las otras preparaciones debido a su especialización. Otra característica de esta preparación, la ausencia de activación de potasio durante el potencial de acción, hace la corriente del sodio aun más efectiva y se necesita menos corriente de sodio para despolarizar la célula al mismo nivel que si hubiera una corriente de potasio más o menos simultánea. Esto podría explicar porque la batracotoxina despolariza la membrana tan rápido en la electroplaca. El flujo de sodio al interior durante un

potencial de acción es mayor que en otras preparaciones y aparentemente la penetración y la acción de la batracotoxina dependen de éste.

3. Si se lava la célula con solución fisiológica después de una repolarización por tetrodotoxina el potencial de acción se recupera y no hay despolarización hasta cuando se estimula la célula de nuevo (Figura 6). Esto se observa solamente en anguilas sanas y fuertes, en células muy buenas con potenciales grandes. El órgano eléctrico de la anguila contiene la Na, K-ATPasa más activa de todos los tejidos estudiados en la naturaleza¹⁷. Esta bomba de sodio del transporte activo podría evitar la despolarización o disminuir su tasa de cambio.

4. No se encuentran las mismas diferencias en el antagonismo entre batracotoxina y tetrodotoxina y entre batracotoxina y los anestésicos locales que Albuquerque y colaboradores probaron en el axón del calamar⁵. Todos los anestésicos locales ensayados (Cuadro 1) revierten la despolarización causada por batracotoxina en concentraciones mayores de las indicadas en el Cuadro.

La potencia de estas drogas está de acuerdo con su poder como anestésicos locales, pero la concentración es 10 veces mayor que la necesaria para el antagonismo con carbamilcolina en la sinapsis¹⁴.

La conclusión que la tetrodotoxina no tiene el mismo sitio de acción que la batracotoxina (como lo indica el experimento ilustrado en la Figura 5) está de acuerdo con las observaciones de Albuquerque et al⁵. A diferencia de la batracotoxina, la tetrodotoxina no es liposoluble, no puede penetrar dentro de la fase lípida, pero actúa sobre los mismos canales de sodio que la batracotoxina aunque en la superficie de la membrana. La presencia de una concentración baja de tetrodotoxina que no bloquea el potencial de acción, previene la despolarización y el aumento en la duración del potencial de acción, pero no la penetración y unión de la batracotoxina, ya que cuando se lava la célula con solución fisiológica se observa la despolarización inmediatamente. Por otro lado cuando se aplica tetrodotoxina a una concentración que si bloquea el potencial de acción y enseguida se lava la célula, no hay despolarización porque la batracotoxina no puede penetrar cuando el potencial de acción está bloqueado. Lo mismo se observa con los anestésicos locales, cuando se aplican junto con batracotoxina en concentraciones que bloquean el potencial de acción. En estas condiciones la batracotoxina no puede penetrar ni tampoco hay despolarización cuando se lava la célula. La diferencia principal entre la acción de tetrodotoxina y de los anestésicos locales se observa cuando se aplica la batracotoxina junto con una concentración de un anestésico local que no bloquea el potencial de acción.

En experimentos preliminares se observa, con estimulación repetida en presencia de batracotoxina y de procaína, un aumento en la duración del potencial de acción que se estabiliza y no conduce a una despolarización mantenida. Lo mismo se observa con una concentración baja de batracotoxina sola. Sin embargo, no es seguro si esta diferencia y también la repolarización parcial producida por procaína

(Figura 9) son diferencias cualitativas o simplemente cuantitativas. La observación de que el análogo cuaternario de la difenhidramina tiene la misma acción y potencia que el compuesto terciario, que es más liposoluble, indica que actúan en la superficie de la membrana como lo hace la tetrodotoxina. La diferencia en la potencia entre batracotoxina y los anestésicos locales es del orden de magnitud de 5. a 6. Con una diferencia tan grande es difícil demostrar inhibición competitiva, especialmente cuando la acción del inhibidor es tan compleja y no tiene un solo sitio de acción como es el caso de los anestésicos locales.

Se nota en el Cuadro 1 que los anestésicos locales más potentes tienen la estructura química semejante a la acetilcolina. Sin embargo, si este hecho es mera coincidencia, o tiene algún significado importante, no se conoce en el presente.

AGRADECIMIENTOS

Los autores expresan sus agradecimientos a Colciencias por la financiación de estos estudios (Co) 15-3-13-73) y al Dr. John Daly del NIH, Bethesda, Md. USA por su generosa ayuda sin la cual no se hubiera podido realizar la presente investigación. También se agradece al Sr. Roberto Cabrera y Sr. Jorge Jurado por la preparación de las ilustraciones y a los Sres. Hugo Barona y José Trejos por su asistencia técnica y al Sr. Guillermo Lasso por su ayuda en el mantenimiento de las anguilas.

SUMMARY

Batrachotoxin, the venom of a frog from the Chocó, has been used on the electroplaque of the electric eel while registering action and resting potential with intracellular microelectrodes. Batrachotoxin depolarizes the cell and increases the duration of the action potential only when the cell is stimulated repeatedly that is, when the sodium channels are open.

Tetrodotoxin, some local anesthetics and difenhydramine antagonize the action of Batrachotoxin. The nature of this antagonism is discussed.

REFERENCIAS

1. Tokujama, T., Daly, J. y Witkop, B.: "The structure of batrachotoxin, a steroidal alkaloid from the Colombian arrow poison frog, *Phyllobates aurotaenia*, and partial synthesis of batrachotoxin and its analogs and homologs". *J Amer Chem Soc* 91: 18-71, 1969.
2. Hogan, P.M. y Albuquerque, E.X.: "The pharmacology of batrachotoxin. III. Effect on the heart Purkinje fibers". *J Pharmacol Exp Ther* 176: 529-537, 1971.
3. Albuquerque, E.X., Warnick, J.E. y Sansone, F.M.: "The pharmacology of batrachotoxin. II. Effect on electrical properties of the mammalian nerve and skeletal muscle membranes. *Ibid* 176: 511-528, 1971.
4. Albuquerque, E.X., Warnick, J.E., Sansone, F.M. y Daly, J.: "The pharmacology of batrachotoxin. V.A comparative study

- of membrane properties and the effect of batrachotoxin on sartorius muscles of the frogs *Phyllobates aurotaenia* and *Rana pipiens*". *Ibid* 184: 315-329, 1973.
5. Albuquerque, E.X., Seyama, I. y Narahashi, T.: "Characterization of batrachotoxin-induced depolarization of the squid giant axons". *Ibid* 184: 308-314, 1973.
 6. Narahashi, T., Albuquerque, E.X. y Deguchi, T.: "Effects of batrachotoxin on membrane potential and conductance of squid giant axons". *J Gen Physiol* 58: 54-70, 1971.
 7. Nakamura, Y., Nakajima, S. y Grundfest, H.: "The action of tetrodotoxin on electrogenic components of squid giant axons". *Ibid* 48: 985, 1965.
 8. Nachmansohn, D.: "Proteins in excitable membranes". *Science* 168: 1059-1066, 1970.
 9. Rosenberry, T.L., Chen, Y.T. y Bock, E.: "Structure of 11S acetylcholinesterase. Subunit composition". *Biochemistry* 13: 3068-3079, 1974.
 10. Chang, H.W.: "Purification and characterization of acetylcholine receptor. I from *Electrophorus electricus*". *Proc Nat Acad Sci USA* 71: 2113-2117, 1974.
 11. Karlin, A.: "The acetylcholine receptor: Progress Report". *Life Sci* 14: 1385-1415, 1974.
 12. Schoffeniels, E. y Nachmansohn, D.: "An isolated single electroplax preparation. I. New data on the effect of acetylcholine and related compounds". *Biochim Biophys Acta* 26: 1-15, 1957.
 13. Schoffeniels, E.: "An isolated single electroplax preparation. II. Improved preparation for studying ion flux". *Ibid* 26: 585-596, 1957.
 14. Bartels, E. y Nachmansohn, D.: "Molecular structure determines the action of local anesthetics on the acetylcholine receptor. (Ochoa Anniversary Volume)". *Biochemische Zeitschrift*, 342: 359-374, 1965.
 15. Cohen, J.B., Weber, M. y Changeux, J.P.: "Effects of local anesthetics and calcium on the interaction of cholinergic ligands with the nicotinic receptor protein from *Torpedo marmorata*". *Molec Pharmacol* 10: 904-932, 1974.
 16. Nakamura, Y., Nakajima, S. y Grundfest, H.: "Analysis of spike electrogenesis and depolarizing K inactivation in Electroplaques of *Electrophorus electricus*, L". *J Gen Physiol* 49: 321-349, 1965.
 17. Albers, R.W. y Kaval, G.J.: "Properties of the Na-dependent ATP-ase of *Electrophorus electricus*". *Life Sci* 5: 219, 1962.

CONCENTRACIONES DE ELECTROLITOS EN EL SUDOR DE NIÑOS NORMALES Y DESNUTRIDOS¹

Jorge A. Escobar M, M.D., M.P.H.² y
Arthur S. Dover, M.D.³

EXTRACTO

Se midieron concentraciones de electrolitos del sudor en 144 niños. Se observaron aumentos en las concentraciones de cloro sin los aumentos correspondientes en sodio y potasio al comparar niños bien nutridos con niños en diferentes estados de desnutrición. Ningún paciente presentó valores suficientemente elevados de cloro como para confundir la desnutrición primaria con la mucoviscidosis.

INTRODUCCION

El presente estudio se llevó a cabo para investigar posibles variaciones en las concentraciones de electrolitos en el sudor con respecto al estado nutricional y para descartar la posibilidad de que sea la mucoviscidosis una causa primaria, no descubierta, de algunos casos de desnutrición en la niñez.

Una encuesta por correo entre pediatras, hecha por los autores de este trabajo, mostró que la mucoviscidosis rara vez se diagnostica en Cali y otros centros médicos del país. La medición de concentraciones de electrolitos en sudor ha llegado a ser un método aceptado para el diagnóstico de laboratorio de la mucoviscidosis.

MATERIALES Y METODOS

Se escogieron niños al azar entre la población pediátrica hospitalizada y unos pocos de la población pediátrica ambulatoria del Hospital Universitario del Valle (HUV) y de una guardería infantil comunal en Cali, durante el año de 1974. Algunos de los sujetos se encontraban hospitalizados con neumonía y otros problemas respiratorios, pero la mayoría tenían enfermedades no respiratorias.

Se clasificó el estado nutricional de los pacientes utilizando el peso actual como el porcentaje del peso ideal para su edad cronológica¹.

De acuerdo con estas normas, se considera que los niños que tengan de 90 a 100% o más del peso ideal como adecuadamente nutrido; entre 75 y 89% como desnutrición leve (Grado I); entre 60 y 74% como desnutrición moderada (Grado II), y si tiene menos de 60% como desnutrición severa (Grado III).

Se obtuvo sudor de la cara volar del antebrazo, empleando el método de iontoforesis con estimulación por pilocarpina descrito por Schwachman y Antonowicz², y solo se acep-

1. Auspiciado por la Universidad de Tulane-Universidad del Valle-ICMR Donación AI-10050 del Instituto Nacional de Alergia y Enfermedades Infecciosas, Instituto Nacional de Salud, Servicio de Salud Pública de los Estados Unidos.

2. Profesor Asociado, Departamento de Pediatría, Universidad del Valle.

3. Auxiliar de Cátedra, Departamento de Pediatría, Universidad del Valle e Investigador Asociado, Universidad de Tulane-Universidad del Valle, ICMR.