



ARCHIVOS  
VENEZOLANOS  
*de*  
NUTRICION



SECCION NACIONAL  
SECCION INTERNACIONAL

“ARCHIVOS VENEZOLANOS DE NUTRICION” es órgano oficial del Instituto Nacional de Nutrición. Se publica semestralmente en los meses de enero y julio de cada año, salvo que en circunstancias especiales haya necesidad de editar un número complementario dentro del mismo lapso.

La publicación de los trabajos no significa, en manera alguna, que la Revista se haga solidaria ni responsable de los conceptos emitidos por sus autores.

Se fija como sede de las oficinas de la Revista la ciudad de Caracas; y la correspondencia debe venir dirigida así: “ARCHIVOS VENEZOLANOS DE NUTRICION”. Instituto Nacional de Nutrición. Esquina del Carmen. Caracas, Venezuela.

Se agradece el canje con las revistas nacionales y extranjeras.

---

Director Encargado del Instituto Nacional de Nutrición:

Dr. PABLO LIENDO COLL

Jefe Encargado de la División de Nutrición:

Dr. MAURICIO RUPHAEL D.

Editor:

Dr. WERNER G. JAFFE

---

COMITE DE REDACCION (SECCION INTERNACIONAL)  
Dres. Guillermo Arroyave (Guatemala), Conrado F. Asenjo  
(Puerto Rico), Alberto Guzmán Barrón (Perú)

COMITE DE REDACCION (SECCION NACIONAL)  
Dres. P. Liendo Coll, F. Vélez Boza, A. Planchart, M. Ruphael,  
M. González, A. Albornoz, J. F. Chávez, A. Pineda C.

# ARCHIVOS VENEZOLANOS DE NUTRICION

ORGANO OFICIAL DEL  
INSTITUTO NACIONAL DE NUTRICION  
Ministerio de Sanidad y Asistencia Social

---

---

VOL. XIII

1963

Nº 2

---

---

## SUMARIO

	<i>Pág.</i>
<i>Editorial</i> . . . . .	135

### SECCION NACIONAL

Selenio: elemento controversial en nutrición. — <i>José Félix Chávez</i> . . . . .	139
--	-----

### SECCION INTERNACIONAL

Alteraciones pancreáticas en ratas con deficiencia de proteínas. — <i>Werner G. Jaffé</i> . . . . .	175
Estudio de la excreción urinaria de nitrógeno total, nitrógeno ureico y creatinina en niños bajo estados nutricionales diferentes. — <i>Elba Durán Vidaurre y Guillermo Arroyave</i> . . . . .	193
NUEVAS PUBLICACIONES . . . . .	217
INDICE POR SECCIONES del Volumen XIII . . . . .	219



## EDITORIAL

*En los meses de mayo y junio del presente año el Comité Interdepartamental de Nutrición para la Defensa de los Estados Unidos de Norteamérica y el Instituto Nacional de Nutrición, con la colaboración de diferentes organismos oficiales, tales como Cordiplán, el Ministerio de la Defensa, Ministerio de Sanidad y Asistencia Social, de Agricultura y Cría y de la Universidad Central de Venezuela, realizaron en varias regiones del país una encuesta nutricional con el objetivo de conocer el estado alimentario y nutricional de zonas representativas de la colectividad venezolana.*

*Planificada muy cuidadosamente, su ejecución se efectuó sin dificultades y las diversas etapas se cumplieron a cabalidad según se había previsto, a pesar de lo complejo que resulta el desarrollo de este tipo de investigación por lo variado de las facetas estudiadas y por los objetivos perseguidos.*

*Un equipo de técnicos, aproximadamente en número de 85, compuesto por médicos, bioquímicos, técnicos agrícolas, dietistas, encuestadores, personal de oficina, etc., intervino en la encuesta y gran parte de ellos se trasladó a las poblaciones del interior seleccionadas para el estudio.*

*Estas regiones fueron escogidas de tal forma que constituyen una muestra representativa de la población venezolana. Es de destacar que tanto la población civil como la militar encuestadas, brindaron toda su colaboración para el buen desenvolvimiento del estudio; asimismo en las diversas localidades se contó siempre con el apoyo desinteresado y franco de aquellas entidades o personas a las que se les solicitó su colaboración.*

*Se estudiaron más de 10.000 personas, analizándose los aspectos de disponibilidades y consumo de alimentos, exámenes médicos generales y nutricionales, investigaciones bioquímicas, determinaciones bromatológicas de alimentos confeccionados, etc. Estos datos se encuentran en tabulación y sus resultados serán publicados en un Informe próximamente.*

*Al recoger en sus páginas esta información, ARCHIVOS VENEZOLANOS DE NUTRICIÓN felicita muy sinceramente a todos los Organismos que intervinieron en este evento y en particular a sus integrantes, que con su labor hicieron factible su realización y éxito consiguiente, y asimismo desea que la información obtenida sea de verdadera utilidad y que sin lugar a dudas ello contribuirá al mejor conocimiento de la alimentación y nutrición del país.*

SECCION NACIONAL



# **Selenio: Elemento Controversial en Nutrición**

JOSÉ FÉLIX CHÁVEZ  
Instituto Nacional de Nutrición

## INTRODUCCION

El elemento selenio fue descubierto en 1817 por el químico sueco Jöns Jakob Berzelius mientras examinaba el sedimento proveniente de una fábrica de ácido sulfúrico en la ciudad de Gripsholm, Suecia (1). Presenta semejanza con el azufre y el telurio, formando una serie de compuestos de análoga formulación y similares propiedades, diferenciándose fundamentalmente los compuestos inorgánicos del selenio de los del azufre y del telurio, en que aquéllos, tales como selenuro de hidrógeno y ácidos selenioso y selénico, son relativamente inestables, originando selenio elemental en la presencia de débiles agentes óxido-reductores (2). Es obtenido comercialmente como un importante subproducto en la refinación electrolítica del cobre (3, 4), principalmente en los Estados Unidos y el Canadá.

Durante mucho tiempo la importancia biológica del selenio estuvo relacionada a sus propiedades tóxicas en animales, siendo interesante destacar literatura que data de 1842, relacionada con dichas observaciones (5). Sin embargo, no ha sido sino en el transcurso de los últimos años cuando el problema del selenio ha experimentado un notable cambio de dirección al descubrirse su relación funcional con la vitamina E y su posible carácter de elemento traza indispensable en el normal mantenimiento y desarrollo de muchas especies de animales. Estos hechos han dado lugar a una situación enteramente diferente, al encauzar la atención de los investigadores sobre la acción fisiológica y metabolismo del selenio en el organis-

mo, en marcado contraste con las iniciales consideraciones referidas específicamente a su toxicidad.

Con motivo de no existir en idioma castellano, prácticamente, literatura alguna sobre el particular, y en atención al punto todavía de carácter controversial, relacionado con su condición de elemento traza de particular importancia en nutrición, nos ha parecido de interés realizar un estudio comparativo bibliográfico de los aspectos más sobresalientes en el problema del selenio.

### **I.—Historia.**

La literatura está de acuerdo en atribuir el primer informe escrito relativo a la toxicidad del selenio a T. C. Madison, cirujano del ejército de los Estados Unidos, destacado en Fort Randall, territorio de Nebraska, en 1856 (6). Madison describe una enfermedad fatal entre la caballería que pastaba en una determinada área cercana al Fuerte y caracterizada por la caída del pelo de la cola y crin, acompañada con una debilidad en las patas en grado tal que el animal se veía imposibilitado para moverse en busca de alimento. Durante los años comprendidos entre 1890 y 1910 la enfermedad fue reportada en los estados de Kansas, Nebraska, South Dakota y Wyoming (7). Debido a que inicialmente fue atribuida al elevado contenido de sustancias alcalinas presentes en el agua de bebida, recibió la denominación de "alkali disease", término todavía usado frecuentemente para designar la condición de seleniosis crónica en el ganado (8). Resulta pintoresco destacar aquí que Marco Polo, en sus célebres viajes a través de las fronteras de Turkestán y el Tibet en 1295, probablemente hacía referencia a la misma dolencia al comentar la existencia de una planta venenosa, la cual, al ser comida por las bestias, causaba el desprendimiento de los cascos del animal (9).

Fueron grandes las repercusiones económicas derivadas como consecuencia de las grandes pérdidas entre el ganado caballar, vacuno, porcino, etc., con motivo de la elevada incidencia del "alkali disease" en aquellas zonas donde la enfermedad se mostró con más severidad. Se adelantaron diversas teorías para explicar las numerosas muertes, tales como el elevado contenido de sustancias alcalinas presentes en el agua de bebida o en la vegetación, o la hipótesis de la existencia de un gas venenoso procedente del suelo bajo ciertas condiciones

climáticas (10). Otro tipo de envenenamiento reportado durante el mismo período es el llamado "blind staggers", caracterizado por la pérdida del control de los músculos voluntarios y el cual representa la condición de seleniosis aguda, frecuentemente observada en el ganado vacuno y lanar, ya que estos animales muestran menos discriminación en la escogencia de sus pastos (8, 11, 12). Para una completa descripción de la sintomatología son muy demostrativos los trabajos de Beath y colaboradores (10, 13) y de Draize y Beath (14).

Posteriormente, en 1929, K. W. Franke, del South Dakota Experiment Station, daba comienzo a una serie de investigaciones, las cuales condujeron finalmente al descubrimiento del selenio como la causa de los trastornos antes mencionados. En las primeras publicaciones sobre el particular, aparecidas en 1934, es destacado el hecho de que ciertos cereales, incluyendo maíz, trigo y cebada, cultivados en determinadas zonas, presentaban, al ser ingeridos por los animales, un elevado grado de toxicidad (15); fue demostrado a continuación que el principio activo se hallaba en la fracción proteica (16) y que ratas blancas sometidas a una dieta especial, conteniendo trigo "tóxico", morían al cabo de corto tiempo, indicándose valores muy bajos de hemoglobina (17).

Por otra parte, el grupo de investigadores pertenecientes al Department of Research Chemistry of the Wyoming Agricultural Experiment Station, publicaba un estudio describiendo un variado y extenso tipo de vegetación, corrientemente observada en determinadas zonas de los Estados occidentales y a la cual se le atribuía propiedades tóxicas (13). Poco después, Beath y colaboradores (10, 18) demostraban la presencia de selenio en dichas plantas, reportando ser este elemento aparentemente la causa de su toxicidad.

Paralelamente Robinson (19) evidenciaba la existencia de selenio en la fracción proteica de granos considerados como tóxicos y utilizados en los experimentos descritos anteriormente por Franke (15). Franke y Painter (20) reportaban que el selenio se halló en combinaciones orgánicas en las soluciones hidrolizadas de proteínas. Los mismos autores indican un procedimiento mediante el cual los compuestos de selenio pueden ser extraídos del hidrolizado (21), publicándose a continuación un estudio relacionado con los productos de hidrólisis obtenidos a partir de proteínas de trigo "tóxico" y su efecto

en el crecimiento de ratas blancas (22). Sin embargo, en dicha publicación se pone en duda que el selenio era el único factor responsable de los efectos tóxicos observados.

La incorporación de estos productos naturales conteniendo selenio en la dieta de animales de laboratorio, abría un nuevo aspecto en la toxicología de este elemento, toda vez que hasta el momento no figuraba en la literatura reporte alguno mencionando la utilización de dietas seleníferas suministradas "ad libitum". La acción fisiológica de los compuestos del selenio fue inicialmente investigada por Franke y Potter (23) en ratas blancas del Wistar Institute. Los autores describen como relativamente idénticos los síntomas producidos por la ingestión de selenito sódico añadido artificialmente a dietas control con aquellos originados por la administración de raciones seleníferas tóxicas. En 1936, Martin (24) llegaba a similares conclusiones, reportando el hecho de que ratas blancas mantenidas en una dieta a base de trigo sarraceno conteniendo selenio respondían en igual forma que los animales que recibían una cantidad equivalente de selenito sódico.

Estudios relacionados con las diferentes variedades de vegetación silvestre característica de las áreas peligrosas fueron asimismo llevados a cabo, constituyendo otro interesante enfoque del problema. La literatura señala a Cameron (25) como el primero en demostrar que ciertas plantas son capaces de absorber del suelo apreciables cantidades de selenio cuando este elemento es agregado al terreno bajo la forma de selenatos. En 1933 fue descubierto el hecho de que cierto tipo de plantas recolectadas en zonas seleníferas ubicadas en algunos Estados del norte y oeste de los Estados Unidos contenían significativas cantidades de selenio (26). Evidencia proveniente de subsiguientes investigaciones llevó a la conclusión de que dicha vegetación requería selenio para su normal desarrollo, existiendo, por consiguiente, preferentemente, en aquellos suelos considerados como seleníferos; en atención a su particular distribución, recibieron la denominación de "plantas indicadoras", toda vez que su presencia es indicativa de este tipo de terreno (27, 28, 29). Un estudio bastante completo y detallado de esta flora puede hallarse en el libro "Selenio", de Trelease y Beath (8).\* Es de interés hacer notar

\* Una segunda edición de este libro se encuentra actualmente en preparación: "Selenio" (2ª ed.), por Beath O. A. y Rosenfeld I., Stanford Univ. Press; Stanford, California (1963).

que para 1949, fecha de aparición de la primera edición del mencionado texto publicado, dicha vegetación es señalada como responsable por las grandes pérdidas ocasionadas en el ganado, estimadas anualmente en millones de dólares.

Entre las plantas indicadoras de selenio, aquellas pertenecientes al género *Astragalus* son las que presentan más diversidad de variedad y una más amplia distribución geográfica, incluyendo aproximadamente unas 300 especies en Norteamérica. Han sido catalogadas cerca de 24 especies de este género, siendo las más comunes: *Astragalus racemosus*, *A. bisulcatus*, *A. pectinatus* y *A. pattersonii*. Igualmente se incluye en el grupo de plantas indicadoras todas las variedades examinadas de *Xylorrhiza*, *Oonopsis* y *Stanleya* (8). Estas plantas son capaces no solamente de absorber el selenio presente en el suelo, sino de acumularlo en cantidades apreciables, siendo común un contenido de este elemento entre 1.000 y 3.000 p. p. m. Es interesante mencionar que un ejemplar de *Astragalus racemosus* recolectado en el Estado de Wyoming en el análisis reveló cerca de 15.000 p. p. m. de selenio (26).

Además de las especies enumeradas anteriormente, existe otro tipo de flora que ha sido llamada "indicadoras de segundo orden", las cuales, a pesar de no estar restringida su presencia a suelos conteniendo una apreciable cantidad de selenio, son capaces de absorberlo y retenerlo en moderadas cantidades al ser cultivadas en suelos seleníferos; dichas especies pertenecen a los géneros: *Aster*, *Atriplex* y *Grindelia* (8). Como ya se ha indicado más arriba, la presencia de esta vegetación puede tomarse como indicio de regiones seleníferas y la elevada concentración de selenio presente en ellas puede ser determinada mediante análisis químicos, con mayor facilidad que las pequeñas cantidades en el suelo (8).

Miller y Byers (30) han clasificado tentativamente estas plantas dividiéndolas en tres grandes grupos de acuerdo a su toxicidad. En el primero se incluyen aquellas plantas presentando una limitada tolerancia y capaces de acumular sólo unas 5 p. p. m. de selenio (calculado sobre base seca); en el segundo grupo se encuentran las que pueden absorber cantidades moderadas, aproximadamente unas 30 p. p. m., estando incluidos en este grupo todos los cereales; finalmente, la tercera categoría abarca toda aquella vegetación capaz de absorber y acumular en sus tejidos sobre 1.000 p. p. m. de selenio, compren-

diendo este grupo las plantas indicadoras propiamente dichas ya comentadas anteriormente. Resulta interesante destacar un estudio comparativo realizado por Peterson y Butler (31), relativo a la absorción y asimilación de selenio "marcado" por 5 especies diferentes de plantas. La selección del material analizado es representativa de cada una de las categorías definidas anteriormente por Miller y Byers (30) y comprende las siguientes especies: *Neptunia amplexicaulis*, *Triticum vulgare*, *Trifolium repens*, *T. pratense* y *Lolium perenne*. La mayor concentración de  $Se^{75}$  soluble en alcohol es reportada en la especie *Neptunia* simultáneamente con la presencia de apreciable cantidad de 2 compuestos de selenio no identificados. Se incluye cuidadosa descripción de los métodos seguidos y detallada discusión de los resultados obtenidos.

Es de particular importancia destacar el hecho de que los ejemplares ubicados en la última categoría por Miller y Byers (30) pueden absorber el selenio existente en el suelo, bien sea bajo forma insoluble o relativamente insoluble y, por lo tanto, incapaz de ser obtenido por otras especies, acumulando un elevado contenido de este elemento, el cual vuelve nuevamente al terreno al morir la planta, pero esta vez bajo la forma de combinaciones orgánicas asequibles virtualmente a todo tipo de vegetación (32). Este hecho ha sido comprobado experimentalmente por Beath y colaboradores (10), al demostrar que plantas de trigo cultivadas en formaciones seleníferas de esquisto y presentando un contenido inicial de apenas 2 p. p. m. de selenio, eran capaces de absorber y acumular hasta casi 230 p. p. m., cuando un polvo fino, constituido por plantas indicadoras cuidadosamente trituradas, era añadido al terreno. Obviamente estos hechos juegan importante papel en la incidencia de seleniosis en animales, toda vez que la ingestión de estas plantas puede directamente producir la condición de seleniosis aguda o "blind staggers" en atención a la enorme cantidad de selenio acumulado en sus tejidos, sin olvidar que, por otra parte, son capaces de contaminar determinadas zonas a través del proceso antes descrito.

Además de las áreas productoras de vegetación tóxica localizadas principalmente en el norte y oeste de los Estados Unidos, otras zonas seleníferas han sido reportadas recientemente en ciertas partes del Canadá (32), Irlanda (33), Is-

rael (34), en el norte de Australia (35), en Colombia (36, 37) y en la Unión Soviética (38).

## II.—Toxicología del selenio y sus compuestos.

Recientes investigaciones indican que el selenio desempeña un específico y singular papel en nutrición animal, adquiriendo particular importancia en el tratamiento de ciertas enfermedades carenciales (39). En marcado contraste con esto último, cabe destacar los estudios realizados en ratas blancas y que prueban que el selenio puede llegar a tener efectos cancerígenos (40, 41).

Aunque el selenio elemental es relativamente no tóxico, algunas de sus combinaciones presentan un definido grado de toxicidad, siendo una de las más nocivas el selenuro de hidrógeno. Resulta de interés dentro del enfoque del presente estudio comentar ciertos aspectos relacionados con la toxicología y efectos sobre el organismo animal, del selenio como elemento y de algunos de sus compuestos.

1.—*Selenio elemental*.—La toxicidad del selenio como elemento es prácticamente insignificante, debido principalmente a su insolubilidad, ya que es pobremente absorbido (32). Woodruff y Gries (42) han establecido en perros que el selenio elemental aparentemente carece de toxicidad al ser ingerido con los alimentos. Escasa evidencia de toxicidad ha sido reportada en ratas luego de recibir por vía i. p. dosis de selenio en polvo en una proporción de 200 a 1.000 mg. por Kg. de peso corporal (43). Igualmente la aplicación directa en la piel de acures de selenio metálico bajo la forma de una pasta acuosa no provoca sensibilización o irritación de la epidermis (43).

Casos aislados de dermatitis han sido, sin embargo, reportados en humanos, ocasionados por la manipulación directa de selenio metálico (44). Bajo la condición de polvo muy fino o bien como vapores o emanaciones, son las únicas formas de selenio elemental observadas como causantes de cierto grado de irritación o de toxicidad (45). Una intensa e inmediata irritación en los ojos, nariz y garganta es descrita por Clinton (46) en un caso de intoxicación en humanos ocasionada por vapores de selenio.

2.—*Dióxido de selenio, selenitos y selenatos*.—El dióxido de selenio, al igual que el ácido selenioso y sus sales, puede

considerarse entre las combinaciones de selenio más perjudiciales (45). Estos compuestos son capaces de penetrar por la piel humana, provocando en el sitio una intensa inflamación (47, 48).

En general la susceptibilidad hacia el dióxido de selenio es variable, como es el caso de otros compuestos de selenio. Una concentración capaz de causar dermatitis en un individuo no necesariamente produce la misma condición en otro. La intensa irritación provocada por el dióxido de selenio presenta cierta semejanza con las lesiones causadas por el ácido fluorhídrico (45).

Los dos iones inorgánicos de selenio más ampliamente utilizados en experimentos biológicos relacionados con su toxicidad son el selenito ( $\text{SeO}_3^-$ ) y el selenato ( $\text{SeO}_4^-$ ), análogos en cierta forma a los iones sulfito ( $\text{SO}_3^-$ ) y sulfato ( $\text{SO}_4^-$ ), respectivamente. La toxicidad del selenito y del selenato ha sido estudiada sistemáticamente en varias especies de animales, conceptuándose a la rata como el animal más resistente y al gato como el más susceptible a la condición de seleniosis crónica (49). Particularmente la toxicidad del selenito sódico administrado por vía intravenosa en perros ha sido descrita por Heinrich y MacCanon (50). La  $DL_{50}$  es ubicada entre 0.875 y 1.0 mg. por Kg. de peso corporal. Se puntualiza el hecho de que el perro es capaz de desarrollar una tolerancia hacia el ion selenito bajo ciertas condiciones (50). Estudios relacionados con la toxicidad del selenato de potasio y su efecto en la fertilidad de ratas blancas han sido igualmente realizados (51).

Una importante propiedad del ion selenito desde el punto de vista biológico es su poder oxidante, siendo, por consiguiente, reducido con facilidad (52). Cuando es incorporado a medios de cultivo, a suspensiones biológicas o a dietas para animales de laboratorio es preciso tener en cuenta su relativa inestabilidad, ya que es capaz de reaccionar con los otros componentes del medio (52, 11).

3.—*Oxicloruro de selenio*.—Las propiedades del oxicloruro de selenio han sido estudiadas por Dudley (53), quien lo describe como un compuesto muy tóxico y de acción vesicante. La aplicación de 0.01 cc. directamente sobre la piel de conejo causa la muerte en menos de 24 horas, siendo su acción, en parte, atribuible al selenio absorbido, lo que se evidencia por

la presencia de este elemento en la sangre y en el hígado de los animales sometidos a investigación. El oxiclорuro de selenio puede provocar quemaduras de tercer grado en el hombre, originando lesiones dolorosas y de lenta curación.

4.—*Selenuro de hidrógeno*.—A temperatura ambiente el selenuro de hidrógeno es un gas de olor ofensivo y probablemente el más tóxico e irritante de los compuestos del selenio (45). La toxicidad del selenuro de hidrógeno es descrita por Dudley y Miller (54). Una exposición de 8 horas a concentraciones variables entre 0.001 y 0.004 mg. de  $H_2Se$  por litro produce una mortalidad de 50% en los acures sometidos al gas. Una singular propiedad del selenuro de hidrógeno es la de causar la pérdida temporal del sentido del olfato. A una concentración de 0.001 mg. por litro el olor característico desaparece con rapidez, no dando tiempo para detectar mayores concentraciones de gas (54). En el hombre, un nivel de 0.005 mg. por litro se señala como intolerable, originando irritación en los ojos y en las vías respiratorias (54).

Casos de intoxicación por selenuro de hidrógeno en humanos han sido descritos por diferentes autores (11, 55, 56, 57).

### **III.—Factores que influncian la toxicidad del selenio.**

Considerando la evidencia proveniente de la extensa labor experimental, principalmente investigaciones llevadas a cabo en animales de laboratorio, el grado de toxicidad del selenio puede ser atenuado o incrementado en relación a la variación presentada por los siguientes factores: calidad y cantidad de las proteínas contenidas en la dieta, compuesto de selenio utilizado, magnitud de la dosis y duración de su aplicación y administración (oral, parenteral, a través de las vías respiratorias o por contacto directo con la piel). Otros factores son capaces de influir sobre la acción del selenio en el organismo, tales como la presencia de otros elementos (principalmente arsénico), edad y condiciones generales del grupo de animales seleccionados, pureza de la sal de selenio o de otro tipo de combinación de selenio utilizada, etc. Es interesante observar que la vulnerabilidad del animal ante la condición de seleniosis crónica puede variar en diferentes especies e inclusive en individuos de una misma especie. A continuación comentamos brevemente algunos de los factores de mayor importancia y de influencia más significativa sobre la toxicidad del selenio en el organismo.

### 1.—*Proteínas contenidas en la dieta.*

La toxicidad del selenio puede ser reducida considerablemente por la presencia de un elevado contenido de proteínas en la dieta; así lo observa Moxon (7) al demostrar que en ratas blancas sometidas a dietas isocalóricas conteniendo 37.5 p. p. m. de selenio como selenito sódico, el crecimiento era más del doble cuando la dieta contenía un alto porcentaje de caseína comparado con el del grupo bajo en caseína. Estas observaciones fueron corroboradas luego por Smith (58) al comprobar que la toxicidad de algunos productos naturales conteniendo selenio dependía grandemente de factores presentes en la propia dieta. Una concentración de selenio altamente tóxica y capaz de causar severos daños en los tejidos si se encuentra en una dieta baja en proteínas y alta en glúcidos, es casi inocua o al menos ligeramente dañina cuando es administrada simultáneamente con una ración de elevado tenor proteico y baja en glúcidos. La evidencia experimental indica que la toxicidad del selenio contenido en productos alimenticios es determinada dentro de ciertos límites, no tanto por el nivel de ingestión, sino por la relación proteína/selenio existente en la dieta (58).

Lewis y colaboradores (59) demostraron en ratas blancas el efecto protector de un 30% de caseína comparativamente con un nivel de 6% de caseína, en dietas conteniendo 25 y 50 p. p. m. de selenio como selenito de sodio. La suplementación con metionina en la proporción de 0.45 a 0.89% a la dieta conteniendo 6% de caseína, confiere igual protección. Araquina, una de las globulinas del maní deficiente en metionina, fue igualmente ensayada como fuente de proteínas a un nivel de 15%, evidenciándose como ineficaz ante la toxicidad del selenito sódico.

Algunas proteínas, tales como lactalbúmina, gelatina y edestina, han sido similarmente estudiadas en comparación con diferentes porcentajes de caseína, en cuanto a su efectividad para prevenir la acción tóxica de 35 p. p. m. de selenio bajo la forma de selenito sódico (60). Las proteínas indicadas anteriormente son incorporadas a una dieta base elaborada con un 6% de caseína, en cantidad suficiente para alcanzar un 30% de proteínas totales; en esta forma, la edestina y la gelatina equivalen en todo respecto a una dieta conteniendo sólo 6% de caseína, indicándose un buen crecimiento en las

dietas conteniendo 35 p. p. m. de selenio y 30% de caseína. Ovoalbúmina, lactalbúmina, gelatina y las proteínas derivadas del trigo, de levadura de cerveza y de hígado, han sido investigadas por Smith y Stohlman (61). Los autores indican una efectiva acción de estas proteínas en la prevención de la toxicidad de 10 p. p. m. de selenio orgánico presente en trigo selenífero. En contradicción con Gortner (60), se puntualiza que la gelatina, aunque deficiente en varios aminoácidos esenciales, confiere protección en contra de la intoxicación por selenio comparable a otras proteínas biológicamente superiores. Ensayos con glucosamina añadida a la dieta basal en un 2% sugieren una influencia favorable, sin ofrecer, no obstante, un suficiente grado de uniformidad para ser concluyentes.

Caseína cruda y otras proteínas animales y de origen vegetal, en un nivel en la dieta de 25%, han sido estudiadas comparativamente por Moxon (62). La harina de linaza es considerada como la mejor de las proteínas vegetales ensayadas y además capaz de prevenir lesiones en el hígado. Caseína cruda, hígado entero seco de res y leche en polvo completa permiten un buen crecimiento, pero no evitan las lesiones patológicas características del envenenamiento por selenio; un efecto similar es indicado para la harina de soya y de semillas de algodón. Más tarde, Pearce (63), utilizando raciones sintéticas a base de caseína, reporta una acción preventiva en contra de la toxicidad de selenio inorgánico a un nivel de 5 p. p. m. Esta protección es cuantitativamente más significativa entre 12 y 18% de caseína. Porcentajes más elevados tienen escasa acción cuando el nivel de selenio en la dieta alcanza las 10 p. p. m. Albúmina de huevo, araquina y gelatina, al ser incorporadas en un 6% a una dieta base conteniendo 12% de caseína, presentan variedad en cuanto a su nivel de protección, siendo similar la albúmina de huevo a la caseína y, en cambio, limitado el efecto de la araquina (63).

Toda vez que las experiencias descritas anteriormente suponen el empleo de proteínas crudas o no purificadas, y dada la posibilidad de que dichos materiales contengan ciertos factores desconocidos capaces de prevenir en parte la acción tóxica del selenio, la utilización de dietas sintéticas elaboradas con productos puros ha sido investigada por Tsong-Kuan Tai (64). Primariamente es corroborado el hecho de

que altos porcentajes de caseína confieren más efectiva protección que bajos porcentajes. Por otra parte, proteínas completas tales como fibrina, albúmina de huevo, lactalbúmina y caseína pueden considerarse superiores, desde el punto de vista de la acción preventiva en contra de la toxicidad del selenio en ratas, comparativamente con otras proteínas, por ejemplo, gelatina y zeína, carentes de algunos aminoácidos esenciales. Estos hechos sugieren que la calidad de la proteína juega importante papel en cuanto a prevenir el cuadro de seleniosis en ratas.

La influencia del aminoácido metionina sobre la toxicidad del selenio ha sido investigada con resultados contradictorios. Además de Klug y Harshfield (65) y de Klug y colaboradores (66), quienes señalan como inefectiva la capacidad de protección de un 2% de metionina, la administración de metionina, cisteína y colina no provoca ninguna variación en la excreción de selenio en la orina (67). Por otra parte, según McConnell (68), no solamente metionina, sino colina y betaína, sustancias éstas también donadoras de grupos metilo, son capaces de contrarrestar parcialmente la acción tóxica del selenito sódico en ratas blancas. Otros autores han reportado resultados igualmente positivos en ratas (59) y en levaduras (69).

Resulta de particular interés destacar aquí el singular efecto protector que en contra de la toxicidad del selenio es proporcionado por la harina de linaza. Este hecho fue inicialmente reportado en 1941 por Moxon (62), al observar que un 25% de harina de linaza era efectivo en minimizar el envenenamiento por selenio en ratas y perros. Recientemente, Olson y Palmer (70) han señalado que un 20% de harina de linaza concede protección en ratas blancas contra el efecto de 10 p. p. m. de selenio inorgánico, no existiendo acción atenuante alguna a niveles de 5 y de 10%. Igualmente, Halverson y colaboradores (71), continuando las investigaciones de suplementación de proteínas en ratas, describen a la harina de linaza como más efectiva que la caseína purificada, en cuanto a la prevención de la toxicidad del selenio, bien sea orgánico (presente en maíz selenífero) o inorgánico como selenito de sodio. El principio activo contenido en la harina de linaza y responsable por su acción, es extraíble en alcohol etílico al 50% y probablemente de naturaleza no proteica. El mecanismo mediante el cual la harina de linaza previene efectiva-

mente la acción tóxica del selenio es todavía desconocido, al igual que la exacta constitución de su principio activo (71). Aparentemente, la absorción del selenio no es alterada, toda vez que no existe una reducción del contenido de este elemento en el hígado de los animales ensayados (72).

La efectividad de la harina de linaza para impedir la toxicidad del selenio en otros animales no ha sido bien determinada (71). No obstante, Rosenfeld y Beath (73), utilizando ovejas sometidas a dietas de diferente tenor proteico y conteniendo extractos seleníferos de la planta *Atriplex canescens*, han comprobado una efectiva acción preventiva en las dietas suplementadas con 16 y 25% de harina de linaza. Wahlstrom y colaboradores (74) y Anderson y colaboradores (75) describen igualmente positivos resultados en cerdos y en aves de corral, respectivamente. La administración simultánea de arsenicales orgánicos y de harina de linaza incrementa el grado de protección de ésta (74).

## 2.—Efecto del arsénico y otros elementos.

El primer informe relativo al efecto del arsénico en la toxicidad del selenio data de 1938 (76). En dicho artículo se indica que una concentración de arsénico de 5 p. p. m., como arsenato de sodio suministrado a ratas blancas en el agua de bebida, es capaz de impedir lesiones en el hígado causadas por la presencia de 15 p. p. m. de selenio en la dieta.

La influencia del arsénico y de otros elementos sobre la acción tóxica del selenio contenido en trigo selenífero ha sido estudiada hace ya algunos años por Moxon y DuBois (77). Una completa protección en contra de la toxicidad de 11 p. p. m. de selenio orgánico es lograda por 5 p. p. m. de arsénico, como arsenito de sodio, presente en el agua de bebida; en cambio, 2.5 p. p. m. de arsénico concede escasa protección, previniendo sólo parcialmente las lesiones en el hígado. Por otra parte, 5 p. p. m. de F, Mo, Cr, V, Cd, Zn, Co, Ni y U, incorporados bajo la forma de sus sales solubles en el agua de bebida de ratas sometidas a una ración selenífera, provoca un aumento en la mortalidad de estos animales.

DuBois y colaboradores, en un artículo publicado a continuación (78), han corroborado las anteriores experiencias al demostrar que tanto arsenato como arsenito de sodio, como fuentes de arsénico, poseen igual eficacia para prevenir la ac-

ción tóxica del selenio presente en trigo selenífero. El disulfuro y el trisulfuro de arsénico son inefectivos. La actividad del arsénico en el tratamiento de ratas alimentadas previamente con raciones seleníferas ha sido también definida por los autores, siendo efectivo el arsénico al cabo de 20 días de haber comenzado dicha ración, pero no al término de 30 días.

Además del efecto positivo del arsénico en ratas blancas para prevenir la intoxicación por selenio, en otras investigaciones se demuestra el antagonismo del selenio y del arsénico en cerdos (79, 80), en perros (81), en aves de corral (82) y en el ganado (83). Posteriormente, Moxon y colaboradores (84) demostraron experimentalmente que el efecto detoxificante del arsénico sobre el selenio es independiente de la vía de administración, tanto de uno como de otro elemento, lo cual no debe considerarse como una prueba de que el arsénico actúe inhibiendo la absorción del selenio en el tracto gastrointestinal.

La distribución del selenio y del arsénico en los tejidos ha sido investigada por Klug y colaboradores (85) en ratas blancas. En base a una escasa variación de los resultados experimentales relativo al contenido promedio de selenio en las diferentes muestras estudiadas, no es posible llegar a una conclusión definitiva concerniente al efecto del arsénico sobre la acumulación del selenio en los tejidos. En un segundo reporte procedente del mismo laboratorio (86) se señala que la inclusión de arsénico en dietas seleníferas no causa una significativa variación en la excreción de selenio en la orina, siendo la cantidad de este elemento acumulado en el hígado y riñones mayor que la observada en el tejido muscular. No tiene efecto sobre la distribución y acumulación del selenio en los tejidos.

El modo de acción del arsenito y la exacta naturaleza de su acción preventiva en contra de la toxicidad del selenio no ha sido todavía bien establecida. A niveles suficientes para provocar una toxicidad crónica, la absorción y retención del selenio aparentemente no es influenciada por dosis de arsenito capaces de dar protección (84, 85); sin embargo, una disminución del contenido de selenio en el hígado y un incremento en la concentración de este elemento en la sangre ha sido observada en ratas luego de haber recibido una dosis subcutánea de arsenito precedida de selenito sódico administrado

en igual forma (87). Una disminución en la excreción de compuestos volátiles de selenio en el aliento exhalado por ratas adultas inyectadas con selenito es indicada por Kamstra y Bonhorst (88).

Recientemente, Ganther y Baumann (89) han demostrado que la eliminación de selenio administrado parenteralmente puede ser grandemente influenciada por una dosis intraperitoneal de arsenito sódico en la proporción de 2.5 a 2.9 mg. de arsénico por kilogramo de peso corporal. La excreción a través del tracto gastrointestinal es marcadamente aumentada por el arsenito, siendo de 30 a 40% de la dosis de selenio administrada, en comparación con un 5 a 10% en la ausencia de arsenito. La excreción de selenio en la orina no es afectada por el arsenito.

Otros elementos además del arsénico, tales como estaño, estroncio y antimonio, han sido estudiados en relación a su capacidad para prevenir el cuadro de seleniosis. Según Tsong-Kuan Tai (64), el crecimiento de ratas recibiendo 5 p. p. m. de arsénico como arsenito de sodio en el agua de bebida, es superior al del grupo suplementado en igual proporción con estroncio y estaño como carbonato y cloruro, respectivamente. Es de interés destacar que 10 p. p. m. de antimonio como tricloruro, el cual es disuelto en éter e incorporado cuidadosamente en la dieta, proporciona una mejor protección que 5 p. p. m. de arsénico en contra de la toxicidad de igual cantidad de selenio como selenito sódico. Esto último es ventajoso toda vez que el antimonio es menos tóxico que el arsénico en sus efectos sobre el organismo. La efectividad del tricloruro de antimonio, comparable a la de los arsenicales orgánicos para prevenir la intoxicación por selenio, ha sido señalada anteriormente (12).

La presencia en el agua de bebida de 5 p. p. m. de tungsteno como tungstato de sodio es capaz de minimizar parcialmente las lesiones en el hígado causadas por 11 p. p. m. de selenio orgánico. Por otra parte, 2.5 p. p. m. del mismo elemento son inefectivas en prevenir las lesiones hepáticas, teniendo como único efecto positivo una aparente disminución en la mortalidad de las ratas sometidas a la ración tóxica (77).

La influencia del cadmio sobre el metabolismo del selenio ha sido estudiada recientemente por Ganther y Baumann (89) utilizando ratas jóvenes inyectadas por vía intraperitoneal con

2.5 mg. de cadmio por kilogramo de peso corporal, seguido de la administración dorsal subcutánea de selenito "marcado". Los autores destacan las siguientes conclusiones: un aumento en la concentración de selenio en la sangre, hígado y otros tejidos paralelamente con una correspondiente disminución en la excreción a través del tracto gastrointestinal orina y en el aire exhalado, bajo la forma de compuestos volátiles.

Finalmente cabe mencionar que el 2,3-dimercapto-1-propanol, conocido como BAL (British Anti Lewisite), ha sido también utilizado para prevenir la condición de seleniosis en ratas, con resultados variables (90, 91).

### 3.—*Efecto del ion sulfato.*

La acción de los sulfatos sobre la toxicidad del selenio bajo la forma de selenatos en ciertas plantas y microorganismos, ha sido puesta en evidencia hace ya algunos años. Hurd-Karrer (92) demostró que la relación sulfato/selenato del suelo determinaba el grado de deterioro de plantas de trigo cultivadas bajo ciertas condiciones. Similares relaciones pueden encontrarse para algunos microorganismos (93, 94, 95).

Es poco conocida, sin embargo, la influencia de los sulfatos sobre el metabolismo del selenio en el organismo animal. En 1957 Bonhorst y Palmer (96) demostraron que la administración parenteral de sulfato de magnesio disminuía la concentración de selenio en el hígado y en la sangre de ratas inyectadas previamente con dosis subtóxicas de selenato. La presencia de sulfatos artificialmente incorporados en dietas seleníferas es igualmente capaz de minimizar en cierto grado la toxicidad del selenio, aunque sin prevenir substancialmente la necrosis del hígado (97). En contraste con una marcada depresión en el aumento de peso de ratas blancas sometidas a una ración conteniendo 10 p. p. m. de selenio, la inclusión de sulfato de sodio o de potasio en una proporción de 0.29 y 0.58%, provoca un incremento en el crecimiento de 20 y de 40%, respectivamente. Una concentración de sulfato de potasio de 0.87% permite un aumento todavía más significativo, observándose, en cambio, una disminución en el crecimiento del grupo control (97).

La más reciente publicación relativa a los efectos del sulfato sobre el metabolismo del selenio en el organismo animal es la de Ganther y Baumann (98), en la cual se demuestra que tanto la distribución como la excreción de selenio en la rata

es modificada apreciablemente por el sulfato de sodio incluido en la dieta o bien inyectado por vía intraperitoneal. Esencialmente se destaca un considerable aumento en la excreción de selenio en la orina (administrado originalmente como selenato de sodio), siendo mucho menor la acción del sulfato en la distribución o excreción del selenio bajo la forma de selenito. El sulfato se evidencia como más efectivo en contra de la toxicidad provocada por el selenato que en la inducida por el selenito, hecho éste de acuerdo con las anteriores experiencias de Halverson y Monty (97).

#### **IV.—Destino del selenio en el organismo.**

Cabe dentro del interés general del presente estudio comentar el punto, por cierto bastante amplio y todavía objeto de investigación, concerniente a la retención y excreción del selenio por el organismo animal, al igual que su proceso de detoxificación.

Evidencia proveniente de labor experimental soporta el hecho de que el selenio no es acumulado en el organismo. La mayor parte del selenio ingerido por ratas sometidas a una dieta a base de trigo selenífero es excretado dentro de un período de dos semanas, cuando el animal es transferido a una ración balanceada no selenífera (99). Una parte del selenio es aparentemente fijada con más firmeza por los tejidos y eliminada más lentamente (99). Selenio inorgánico bajo la forma de selenito de sodio, administrado bien sea por vía oral o parenteral, es eliminado con rapidez en su mayor parte a través de los riñones. Estos hechos han sido puestos en evidencia por Gortner y Lewis (100), por Smith y colaboradores (101), por Munsell y colaboradores (102) y por Miura (103).

Smith y colaboradores (104) han demostrado que una dosis intravenosa de selenio inorgánico es selectivamente absorbida por ciertos tejidos, principalmente por el hígado y los riñones. La excreción de selenio por la orina es mayor en animales crónicamente intoxicados con selenio inorgánico que en aquellos similarmente sometidos a una ración conteniendo selenio orgánico presente en productos seleníferos naturales (104). En relación con esto último es de interés destacar que, según Smith y Lillie (105), la forma de selenio orgánico es menos tóxica que el selenito o que el selenato de sodio.

El selenio puede también ser incorporado en el cabello, lo cual ha sido demostrado en perros (106) y en humanos (107); recientes investigaciones realizadas en ovejas tratadas con selenio radioactivo indican una apreciable acumulación de este elemento en la lana (108, 109). De acuerdo a Westfall y Smith (110), la concentración de selenio en el cabello puede servir como un indicio del grado de retención por los tejidos en los casos de seleniosis crónica.

La distribución y excreción de selenio radioactivo han sido estudiadas en ratones por Jones y Godwin (111) y en ratas por McConnell (112) y por Lipinski (113). Cerca de un 7% de la dosis subcutánea de dióxido de selenio es eliminada en la orina durante las primeras 24 horas (113). En cambio, según McConnell (112), un 43% de la dosis original de selenio inorgánico administrada en igual forma es excretado en el mismo lapso. En contraste con lo anterior, Rosenfeld y Beath (114) han observado que en animales de mayor tamaño, por ejemplo ovejas, solamente un pequeño porcentaje es excretado en el mismo límite de tiempo. La retención en los diferentes órganos varía con la cantidad de selenio administrado, evidenciándose el hígado y los riñones como capaces de acumular una mayor cantidad de este elemento. Los autores destacan que el tejido adiposo se encontró en todos los casos como libre de selenio, independientemente de la cantidad de selenio ingerida (114).

La distribución de gammas de selenio "marcado", administradas parenteralmente en ratas, presenta el siguiente cuadro: un 20% de la dosis es retenido en el hígado y sobre un 50% por el cuerpo completo del animal; el resto es eliminado en la orina y a través del tracto gastrointestinal (115). La cantidad de  $Se^{75}$  retenida, al igual que su ruta de eliminación, son aparentemente influenciadas por la ingestión previa de selenio (115, 116).

La utilización de bromobenceno en animales selenizados provoca una reducción en el nivel de selenio en la sangre y un correspondiente aumento en su excreción por la orina (117). Por otra parte, Westfall y Smith (11) indican que la administración oral de bromobenceno en conejos no produce un aumento significativo en la eliminación del selenio, vía los riñones, y que el selenio tisular no se disminuye.

No puede dejar de mencionarse aquí el interesante aspecto relativo al proceso de metilación del selenio, el cual es considerado como uno de los ejemplos clásicos de detoxificación. Es conocida, desde hace tiempo, la propiedad del organismo animal para metabolizar y transformar compuestos del selenio y del telurio en sustancias volátiles de olor característico, las cuales son eliminadas por las vías respiratorias y, por consiguiente, reconocidas en el aliento. Una de las primeras observaciones sobre el particular es la de Japha en 1842 (5), quien hace referencia a un olor que recordaba al ajo en el aliento de animales tratados con compuestos inorgánicos del selenio. Luego, en 1894, Hofmeister (119) pudo demostrar que el característico olor a ajo en la respiración de perros inyectados con telurito de sodio se debía al telenuro dimetilico. En base a la similitud del olor percibido en el aliento de animales selenizados, con las características organolépticas del selenuro de dimetilo sintético, Hofmeister llegó a la conclusión de que el selenio era también volatilizado como su correspondiente derivado dimetilado.

Posteriormente, otros estudios han sido llevados a cabo relacionados con la excreción del selenio en ratas blancas adultas, bajo la forma de compuestos volátiles. Según Schultz y Lewis (120), entre un 17 y un 52% de la dosis subcutánea de selenito (2.5 a 3.5 mg. de Se por kilogramo de peso corporal) es excretado bajo la forma de combinaciones volátiles en las primeras 8 horas, y de acuerdo a McConnell (121), de un 3 a un 10% de la dosis parenteral de selenato (3 a 4 mg. de Se por kilogramo de peso corporal), es volatilizada en un lapso de 24 horas.

Sin embargo, evidencia concreta de la volatilización de selenuro de dimetilo en animales no fue obtenida sino en 1952, cuando McConnell y Portman (122) demostraron que el selenuro de dimetilo, luego de su administración subcutánea en ratas, era eliminado con rapidez durante las primeras 6 horas, y que selenio inorgánico "marcado", como selenato de sodio era metabolizado a su derivado dimetilico, apareciendo este compuesto en el aire expirado. Otras sustancias, productos de reducción del selenio en el organismo, son aparentemente formadas, tales como selenometionina (123), selenocisteína (123, 124) y selenocoenzima A (125), pero en cantidades trazas.

El selenuro de dimetilo, como tal, puede causar cierto grado de envenenamiento, provocando agudas irritaciones en la garganta y pneumonitis (126). McConnell y Portman (127) han establecido el grado de toxicidad del selenuro de dimetilo en ratas y en ratones, determinando la dosis letal 50,  $DL_{50}$ , por inyección intraperitoneal. La  $DL_{50}$  ha sido ubicada como de 1.3 gr. de Se (1.8 gr. de selenuro dimetílico) por kilogramo de peso corporal en ratones y de 1.6 gr. de Se (2.2 gr. de selenuro dimetílico) por kilogramo de peso corporal en ratas.

Recientemente, Ganther y Baumann (89) han demostrado que la volatilización del selenio en ratas puede ser grandemente influenciada por el tipo de dieta. Ciertas raciones elaboradas con productos naturales no purificados (incluyendo dos tipos de raciones comerciales) provocan un considerable aumento en la rata de volatilización, lo cual aparentemente indica la presencia de lo que los autores han llamado "factores de volatilización", probablemente de naturaleza orgánica, en los materiales utilizados (128, 129). La distribución de estos "factores de volatilización", si es que los hay, es desigual y limitada, pues no todas las dietas ensayadas poseen la facultad para incrementar la eliminación del selenio por esta vía. Así, por ejemplo, la escasa actividad de la harina de linaza para promover la volatilización sugiere que la actividad de las dietas crudas no es idéntica con la naturaleza de la fracción presente en la harida de linaza y la cual protege efectivamente contra la toxicidad del selenio (71).

Aunque la formación "in vitro" de compuestos volátiles de selenio por tejidos animales ha sido señalada con anterioridad (130), merecen especial comentario las interesantes investigaciones realizadas por Ganther (131), encaminadas a establecer "in vitro" y en diversos tejidos la influencia de los factores dietéticos antes mencionados (129). En un aparato de Warburg especialmente adaptado y utilizando hígados frescos de rata, tratados con una técnica, la cual está descrita en detalle, el autor demuestra que la volatilización "in vitro" de  $Se^{75}$  es afectada por los mismos factores que "in vivo", incrementan la formación y excreción de selenuro dimetílico a través de las vías respiratorias.

## V.—El selenio como microelemento en nutrición.

El papel desempeñado por el selenio como elemento traza, de extraordinaria importancia en nutrición, ha sido puesto en evidencia en fecha relativamente reciente por Schwarz y Foltz (132), al demostrarse la presencia de este elemento como parte integrante del llamado "Factor 3", capaz de prevenir toda una serie de enfermedades carenciales, tales como la necrosis del hígado en ratas, necrosis múltiple en ratones, distrofia muscular y necrosis del corazón en el visón, diátesis exudativa en aves, "white muscle disease" en becerros y "stiff lamb disease" en ovejas (39). Su nombre indica que es el tercer agente dietético, junto a la vitamina E (133) y l-cistina (134), de comprobada acción en prevenir efectivamente la degeneración necrótica del hígado en ratas. La obtención del "Factor 3", al igual que su proceso de fraccionamiento y separación, han sido descritos en detalle por Schwarz (135, 136). Es de interés aclarar que el "Factor 3", mencionado desde 1951 por Schwarz como un agente dietético independiente (137), no debe ser confundido con el "Factor III", término más recientemente utilizado para designar una forma de la vitamina B<sub>12</sub> (138).

Comparativamente a cifras inicialmente reportadas para la vitamina E y para el aminoácido l-cistina, en cuanto a prevenir la necrosis hepática se refiere (139), el selenio como selenito de sodio es aproximadamente 500 veces más activo que la vitamina E y 250.000 veces más que l-cistina (140). Un estudio bastante completo y detallado sobre la capacidad de diferentes compuestos de selenio para prevenir la degeneración necrótica del hígado, está hecho en una interesante publicación de Schwarz y Foltz (140). El llamado "alfa factor 3", principio activo obtenido por hidrólisis ácida de riñones de puerco, constituye el agente más efectivo hasta ahora reportado. La DE<sub>50</sub>, es decir, la dosis efectiva de selenio como "alfa factor 3" requerida para conferir un 50% de protección, es de 0.72 gammas por cada 100 grs. de dieta. Otros compuestos orgánicos e inorgánicos de selenio han sido igualmente ensayados con resultados variables, pero siendo en todo caso la DE<sub>50</sub> considerablemente mayor que la reportada para el "alfa factor 3" (140).

Especialmente desde el descubrimiento del selenio como parte integrante del "Factor 3", se ha observado que la deficiencia o carencia de selenio bajo la forma de "Factor 3" produce una serie de síntomas en diferentes especies de animales (141). La necrosis del hígado en ratas representa una específica lesión en este animal, provocada por dietas necrogénicas preparadas a partir de levadura de torula (*torulopsis utilis*) (142). DeWitt y Schwarz (143) han reportado en ratones sometidos a una dieta conteniendo levadura de torula (*torulopsis utilis*) un síndrome caracterizado por necrosis múltiple en el hígado, corazón y riñones. Estas lesiones pueden ser contrarrestadas mediante la suplementación de 15 gammas de selenio como selenito sódico por cada 100 grs. de ración, o bien por la inclusión en la dieta de un concentrado de "Factor 3", obtenido por digestión enzimática de levadura de cerveza, equivalente a 40 unidades de dicho factor por 100 gr. de dieta (139).

Numerosa ha sido la literatura publicada en estos últimos años sobre los efectos beneficiosos de cantidades controladas de selenio en la prevención y tratamiento de ciertas enfermedades en varias especies de animales. Cae fuera de los límites del presente trabajo, debido al especial enfoque que ello representaría, el analizar en detalle cada una de las publicaciones relacionadas con el tema. Sin embargo, cabe destacar que principalmente entre el ganado lanar la enfermedad conocida como "white muscle disease" o "stiff lamb disease", cuya descripción está hecha en la publicación original (144), ha sido objeto de exhaustivas investigaciones conducentes a su control y posible eliminación mediante la administración oral o parenteral de selenio (145, 146, 147, 148, 149, 150) y de selenio en combinación con vitamina E (151, 152, 153, 154, 155). Alentadores resultados se han encontrado en el crecimiento de ovejas tratadas con selenito o selenato de sodio (156, 157, 158). Los efectos positivos de ingestión de cantidades moderadas de selenio han sido similarmente comprobados en cerdos (159, 160) y en aves de corral (161, 162, 163).

En contraste con las experiencias referidas anteriormente, la inclusión de selenio en la dieta como selenito de sodio (1 p. p. m.) o como DL-cistationina (164) y la administración por vía intramuscular de selenio como selenito sódico en dosis de 20 a 100 gammas por día (165), han sido reportadas sin

efecto en el tratamiento de la distrofia muscular que se presenta en conejos. Por otra parte, merece destacarse que, además de haberse evidenciado el selenio como incapaz para prevenir el cuadro de encefalomalacia en gallinas (163, 166), la administración de selenito de sodio en ratas sometidas a una dieta deficiente en proteínas y en vitamina E solamente retarda el desarrollo de la necrosis hepática mientras que la vitamina E ofrece protección completa (167).

#### **VI.—El selenio como posible problema en Salud Pública.**

“El problema del selenio reviste especial importancia debido a la posibilidad de intoxicación en humanos por el consumo de ciertos alimentos, tales como granos, vegetales, huevos, leche y carnes procedentes de las áreas afectadas.” Este párrafo, tomado del libro “Selenio”, de Trelease y Beath (8), es bastante ilustrativo en cuanto al aspecto que podría representar el selenio como potencial peligro para el hombre.

El descubrimiento del envenenamiento crónico por selenio en animales ubicados en amplias áreas de Norte-América trajo consigo el temor de la posibilidad de una intoxicación similar en los grupos de población dependientes de productos alimenticios procedentes de tales zonas. Como eventual peligro a considerarse en relación con Salud Pública, el problema del selenio puede referirse mayormente a la ingestión continua de pequeñas cantidades de selenio orgánico presentes en los alimentos, lo cual involucra la posibilidad de daños funcionales u orgánicos en los tejidos y en los órganos de las personas afectadas. Evidencia experimental proveniente de estudios relacionados con la toxicidad crónica del selenio en animales indica que la excreción urinaria de selenio presenta definida relación con la cantidad ingerida diariamente. De acuerdo a Smith y colaboradores (168) y a Smith y Westfall (169), quienes presentan los resultados de un estudio realizado en 50 familias viviendo en áreas consideradas como seleníferas y ubicadas en los Estados de South Dakota y de Nebraska, la concentración de selenio en la orina de esas personas variaba de 20 a 200 gammas/100 ml., en contraste con un contenido negativo de selenio en la orina de individuos procedentes de regiones sanas. Los autores estiman que en humanos la presencia de selenio en la orina puede llegar a constituir un índice del nivel de ingestión de este elemento y, por consi-

guiente, de la magnitud del peligro a que estaría sometido. Este criterio es igualmente compartido por Hadjimarkos y Bonhors (170).

Sterner y Lidfeldt (57) han reportado un contenido relativamente elevado de selenio (1 a 15 gammas/100 ml.) en la orina de personas aparentemente sanas, alejadas de zonas seleníferas y sin contacto industrial con selenio. El pan y otros productos del trigo se señalan como responsables por la presencia de objetables cantidades de selenio en la dieta.

Recientes investigaciones llevadas a cabo sobre el contenido de selenio en alimentos provenientes de varias partes del Japón (107, 171), ha revelado los siguientes resultados expresados en partes por millón: arroz, de 0.16 a 2.75; trigo, de 0.25 a 1.42, y habas, de 0.15 a 1.58. Se indican como posibles fuentes de selenio a los productos de desecho de las plantas de fertilizantes, en los cuales se ha hallado un contenido de selenio de cerca de 11 p. p. m.

Igualmente se ha señalado una concentración de 136, 137 y 155 p. p. m. de selenio, respectivamente, en guisantes, cebada y en trigo procedentes de ciertas regiones de Colombia (36, 37). En ese mismo país, la ocurrencia de seleniosis crónica ha sido reportada desde el siglo XVI por historiadores y viajeros, según Benavides y Mojica (172). Los autores dan detallada información en la descripción de varios casos de seleniosis crónica en el hombre y en animales, al igual que en la distribución del selenio en el suelo y en plantas de Colombia.

Investigaciones conducentes a establecer las posibles fuentes de selenio, a las cuales el hombre está expuesto en regiones seleníferas, han demostrado una amplia distribución de este elemento en alimentos de origen animal, tales como leche, huevos, carnes y en vegetales y cereales (8). En el huevo, la mayor parte del selenio se concentra en la yema (170). Relacionadas con estas observaciones resulta interesante incluir en este trabajo el contenido máximo de selenio presente en algunos alimentos recolectados en zonas seleníferas y que reproducimos en la Tabla 1 (8):

TABLA 1  
 CONTENIDO MAXIMO DE SELENIO EN ALGUNOS ALIMENTOS  
 PROCEDENTES DE REGIONES SELENIFERAS

Alimento	Selenio, p.p.m.	Alimento	Selenio, p.p.m.
Trigo .....	30.0	Repollo .....	4.5
Maíz .....	30.0	Guisantes .....	2.0
Centeno .....	25.0	Zanahorias .....	1.3
Cebollas .....	17.8	Leche .....	1.3
Cebada .....	17.0	Tomates .....	1.2
Avena .....	15.0	Remolachas .....	1.2
Espárragos .....	11.0	Agua .....	1.0
Huevos .....	9.1	Pan .....	1.0
Carne .....	8.0	Papas .....	0.9
Rutabagas .....	6.0	Pepinos .....	0.6

El primer caso de envenenamiento en humanos ha sido presentado por Lemley (173). El autor describe con lujo de detalles un caso de dermatitis crónica en un campesino de 58 años, causada por la ingestión de selenio contenido en productos naturales alimenticios. El tratamiento consistió fundamentalmente en evitar una posterior contaminación mediante los alimentos, simultáneamente con la administración oral de bromobenceno, lo cual es indicado como de gran efectividad en el proceso de detoxificación del individuo a través de un aumento en la excreción de selenio en la orina; la evolución de la enfermedad y los resultados son analizados en detalle. En un artículo publicado más tarde, Lemley y Merryman (174) reportan otros casos de intoxicación por selenio en humanos, describiendo cuidadosamente la sintomatología observada en cada paciente y los detalles sobre la alimentación y procedencia de las personas afectadas.

Una posible relación entre la incidencia de caries dentales en niños y la ingestión de selenio, a juzgar por la concentración de este elemento en la orina, ha sido sugerida (177), lo cual está en desacuerdo con investigaciones realizadas en Nueva Zelanda (178). Evidencia proveniente de labor investigativa en humanos y en animales de laboratorio indica que el selenio aparentemente es responsable por aumentar la susceptibilidad a la caries dental (170, 179, 180). Esto ha sido corroborado recientemente por Hadjimarkos y Bonhorst (181), quienes concluyen que la baja incidencia de caries en-

tre la población infantil de Atenas (Grecia) es debida, entre otros factores, a una limitada ingestión de selenio en la dieta.

La circunstancia de que en humanos tengan lugar modificaciones en la sangre, tales como una intensa bilirrubinemia observada en animales experimentales presentando el cuadro de seleniosis crónica (175, 176), queda todavía como materia de conjeturas hasta ser aportados hechos concluyentes al respecto.

El peligro que involucra la manipulación industrial y el procesamiento del selenio en plantas y en fundiciones ha sido discutido por Dudley (182, 183).

Finalmente, dada la posibilidad de intoxicación en humanos por el diario consumo de moderadas cantidades de selenio contenidas en ciertos alimentos procedentes de zonas reconocidas como seleníferas, la ocurrencia de seleniosis crónica en el hombre debe considerarse como potencial peligro desde el punto de vista de salud pública en aquellos países donde se compruebe la existencia de tales zonas.

## RESUMEN

El interés por el selenio recientemente ha experimentado un radical cambio de dirección al considerarse primordialmente su aspecto como elemento traza en nutrición, punto éste todavía de carácter controversial, en contraste con los clásicos estudios referidos a su toxicidad. En el presente trabajo se comentan algunos aspectos de interés en el problema del selenio, distribuidos en la siguiente forma: I, Historia; II, Toxicología del selenio y sus compuestos; III, Factores que influyen la toxicidad del selenio; IV, Destino del selenio en el organismo; V, El selenio como microelemento en nutrición; VI, El selenio como posible problema en Salud Pública; VII, Bibliografía.

## SUMMARY

Selenium has long been regarded as an element toxic to animals. Recent findings, however, indicate that the element may be an essential micronutrient. The present study deals with several aspects of interest in the selenium problem: I, Historical background; II, Toxicology of selenium and its compounds; III, Fate of selenium in the organism; IV, Factors affecting selenium toxicity; V, Selenium as a microelement in nutrition; VI, Selenium as a potential public health hazard; VII, Bibliography.

## BIBLIOGRAFIA

- (1) Fournier D'Albe, E.—“The moon element; an introduction to the wonders of selenium”, D. Appleton and Co., New York (1924).
- (2) Rheinboldt, H.—“Methoden der Organischen Chemie” (Houben Weyl), Vol. IX, Verlag, Stuttgart (1955).
- (3) Bernard, F.—Metals Tech. 5 Tech. Paper 908 (1938).
- (4) Clark, C. W., y Schloen, J. H.—Metals Tech. 5 Tech. Paper 982 (1938).
- (5) Japha, A.—Experimenta nonnulla de vi selenii in organismmum animalen. Disertación, Halle (1842). Citado por Moxon A. L. y Rhian M. (12).
- (6) Madison, T. C.—Sanitary Report. Jan. 1855 to Jan. 1860, Washington D. C., G. W. Bowman 1860 (U. S.) Cong. 36th., 1 st. Session, Senate Ex. Doc. 52: 37 (1860). Citado por Trelease S. F. y Beath O. A. (8).
- (7) Moxon, A. L.—S. Dakota Agr. Exptl. Sta. Bull. 311, 50 (1937).
- (8) Trelease, S. F., y Beath, O. A.—“Selenium”, publicado por los autores (1949).
- (9) Polo, M.—“The travels of Marco Polo”, Liveright Pub. Corp. New York (1926). Citado por Trelease S. F. y Beath O. A. (8).
- (10) Beath, O. A., Eppson, H. F., y Gilbert, C. S.—Wyoming Agric. Exptl. Sta. Bull. 206, 1 (1935).
- (11) Painter, E. P.—Chem. Rev. 28, 179 (1941).
- (12) Moxon, A. L., y Rhian, M.—Physiol. Rev. 23, 305 (1943).
- (13) Beath, O. A., Draize, J. H., y Gilbert, C. S.—Wyoming Agric. Exptl. Sta. Bull. 200, 1 (1934).
- (14) Draize, J. H., y Beath, O. A.—J. Am. Vet. M. A. 86, 753 (1935).
- (15) Franke, K. W.—J. Nut. 8, 597 (1934).
- (16) Franke, K. W.—Ibid. 8, 609 (1934).
- (17) Franke, K. W., y Potter, V. R.—Ibid. 8, 615 (1934).
- (18) Beath, O. A.—Wyoming Agric. Exptl. Sta. Bull. 221, 29 (1937).
- (19) Robinson, W. O.—J. Ass. Off. Agr. Chem. 16, 423 (1933).
- (20) Franke, K. W., y Painter, E. P.—Cereal Chem. 12 (1935).
- (21) Painter, E. P., y Franke, K. W.—J. Biol. Chem. 111, 643 (1935). 1935).
- (22) Franke, K. W., y Painter, E. P.—J. Nut. 10, 599 (1935).
- (23) Franke, K. W., y Potter, V. R.—Ibid. 10, 213 (1935).
- (24) Martin, A. L.—Amer. J. Botany, 23, 471 (1936).
- (25) Cameron, C. A.—Proc. Roy. Soc. (Dublin), 2, 231 (1880). Citado por Moxon A. L. y Rhian M. (12).

- (26) Beath, O. A., Draize, J. H., Eppson, H. F., Gilbert, C. S., y Mc Creary, O. C.—*Amer. Pharmaceut. Assoc. Jour.* 23, 94 (1934).
- (27) Trelease, S. F., y Trelease, H. M.—*Amer. J. Botany*, 25, 372 (1938).
- (28) Beath, O. A., Eppson, H. F., y Gilbert, C. S.—*J. Amer. Pharm. Assn.* 26, 394 (1937).
- (29) Byers, H. G., Miller, J. T., Williams, K. T., y Lakin, H. W.—*U. S. Dept. Agr. Tech. Bull.* 601 (1938)
- (30) Miller, J. T., y Byers, H. G.—*J. Agr. Research*, 55, 59 (1937).
- (31) Peterson, P. J., y Butler, G. W.—*Australian J. Biol. Sci.* 15 126 (1962).
- (32) Underwood, E. J.—“Trace elements in human and animal nutrition.” *Sec. Ed. Academic Press Inc. New York* (1962).
- (33) Walsh, T., Fleming, G. A., O'Connor, R., y Sweeney, A.—*Nature*, 168, 881 (1951).
- (34) Ravikovith, S., y Margolin, M.—*Ktavim*, 7, 41 (1957). Citado por Underwood E. J. (32).
- (35) Knott, S. G., y McCray, C. W.—*Australian Vet. J.* 35, 161 (1959).
- (36) Ancizar-Sordo, J.—*Soil Sci.* 63, 437 (1947).
- (37) Robinson, W. O., y Edgington, G.—*Ibid.* 60, 25 (1945).
- (38) Kovalskii, V. V.—*Priroda* 4, 11 (1954). *Nutrition Abst. Rev.* 25, 544 (1955).
- (39) Schwarz, K.—*Nut. Rev.* 18, 193 (1960).
- (40) Nelson, A. A., Fitzhugh, O. G., y Calvery, H. O.—*Cancer Research* 3, 230 (1943).
- (41) Cherkes, L. A., Aptekar, S. G., y Volgarev, M. N.—*Byull. Eksper. Biol. i Med.* 53, 78 (1961).
- (42) Woodruff, I. O., y Gies, W. J.—*Amer. J. Physiol.* 6, 29 (1902). Citado por Cerwenka E. A. y Cooper W. C. (45).
- (43) Hall, R. H., Laskin, S., Frank, P., Maynard, E. A., y Hodge, H. C.—*Areh. Ind. Hyg.* 4, 458 (1951). *C. A.* 46, 3636 i.
- (44) Amor, A. J., y Pringle, P.—*Bull. Hyg.* 20, 239 (1945).
- (45) Cerwenka, E. A., y Cooper, W. C.—*Arch. Env. Health* 3, 189 (1961).
- (46) Clinton, M. Jr.—*J. Industr. Hyg. Toxicol.* 29, 225 (1947).
- (47) Pringle, P.—*Brit. J. Dermat.* 54, 54 (1942).
- (48) Hogger, D., y Bohm, C.—*Dermatologica* 90, 217 (1944).
- (49) Smith, M. I., Stohlman, E. F., y Lillie, R. D.—*J. Pharmacol. Exper. Therap.* 60, 449 (1937).
- (50) Heinrich, M., y MacCannon, D. M.—*Proc. S. Dakota Acad. Sci.* 36, 173 (1957). *C. A.* 52, 17522 h.
- (51) Rosenfeld, I., y Beath, O. A.—*Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 87, 295 (1954).
- (52) Shrift, A.—*Botan. Rev.* 24, 550 (1958).
- (53) Dudley, H. C.—*U. S. Pub. Health Repts.* 53, 94 (1938). *C. A.* 32 2218-6.
- (54) Dudley, H. C., y Miller, J. W.—*J. Ind. Hyg. Toxicol.* 23, 470 (1941). *C. A.* 36, 2021-1.
- (55) Symansky, H.—*Deutsch. Med. Wochschr.* 75, 1730 (1950). *C. A.* 46, 638 b.
- (56) Buchan, R. F.—*Occup. Med.* 3, 439 (1947).

- (57) Sterner, J. H., y Lidfeldt, .—*J. Pharmacol.* 73, 205 (1941). *C. A.* 36, 531-3.
- (58) Smith, M. I.—*U. S. Pub. Health Repts.* 54, 1441 (1939).
- (59) Lewis, H. B., Schultz, J., y Gortner, R. A.—*J. Pharm. Expt. Therap.* 68, 292 (1940).
- (60) Gortner, R. A.—*J. Nut.* 19, 105 (1940).
- (61) Smith, M. I., y Stohlman, E. F.—*J. Pharm. Expt. Therap.* 70, 270 (1940).
- (62) Moxon, A. L.—*Ph. D. Thesis. Univ. of Wis.* (1941).
- (63) Pearce, E. L.—*M. S. Thesis Univ. of Wis.* (1947).
- (64) Tai, T. S.—*M. S. Thesis Univ. of Wis.* (1948).
- (65) Klug, H. L., y Harshfield, R. H.—*Proc. S. Dakota Acad. Sci.* 28, 99 (1949). —*C. A.* 45, 8099 f.
- (66) Klug, H. L., Harshfield, R. H., Pengra, R. M., y Moxon, A. L.—*J. Nut.* 48, 409 (1952).
- (67) Miura, H.—*Kokumin Eisei* 27, 343 (1958). *C. A.* 55, 2932 i.
- (68) McConnell, K. P.—*Fed. Proc.* 11, 255 (1952).
- (69) Fels, I. G., y Cheldelin, V. H.—*J. Biol. Chem.* 176, 819 (1948).
- (70) Olson, O. E., y Palmer, I. S.—*Proc. S. Dakota Acad. Sci.* 34 (1955).
- (71) Halverson, A. W., Hendrick, C. M., y Olson, O. E.—*J. Nut.* 56, 51 (1955).
- (72) Olson, O. F., y Halverson, A. W.—*Proc. S. Dakota Acad. Sci.* 33, 90 (1954).
- (73) Rosenfeld, I., y Beath, O. A.—*Amer. J. Vet. Res.* 7, 52 (1946).
- (74) Wahlstrom, R. C., Kamstra, L. D., y Olson, O. E.—*J. Animal Sci.* 15, 749 (1956).
- (75) Anderson, H. D., Poley, W. E., y Moxon, A. L.—*Poultry Sci.* 20, 454 (1941).
- (76) Moxon, A. L.—*Science* 88, 447 (1939).
- (77) Moxon, A. L., y DuBois, K. P.—*J. Nut.* 18, 447 (1939).
- (78) Dubois, K. P., Moxon, A. L., y Olson, O. E.—*J. Nut.* 19, 477 (1940).
- (79) Moxon, A. L.—*Proc. S. Dakota Acad. Sci.* 21, 34 (1941).
- (80) Wahlstrom, R. C., Kamstra, L. D., y Olson, O. E.—*J. Animal Sci.* 14, 105 (1955).
- (81) Rhian, M., y Moxon, A. L.—*J. Pharm. Expt. Therap.* 78, 249 (1943).
- (82) Moxon, A. L., y Wilson, W. O.—*Poultry Sci.* 23, 149 (1944).
- (83) Moxon, A. L., Rhian, M., Anderson, H. D., y Olson, O. E.—*J. Animal Sci.* 3, 299 (1944).
- (84) Movon, A. L., Paynter, C. R., y Halverson, A. W.—*J. Pharm. Exptl. Therap.* 84, 115 (1945).
- (85) Klug, H. L., Lampson, G. P., y Moxon, A. L.—*Proc. S. Dakota Acad. Sci.* 29, 57 (1950).
- (86) Petersen, D. F., Klug, H. L., Harhfield, R. H., y Moxon, A. L.—*Ibid.* 29, 123 (1950).
- (87) Palmer, I. S., y Bonhorst, C. W.—*J. Agr. Food Chem.* 5, 928 (1957).
- (88) Kamstra, L. S., y Bonhorst, C. W.—*Proc. S. Dakota Acad. Sci.* 32, 72 (1953).
- (89) Ganther, H. E., y Baumann, C. A.—*J. Nut.* 77, 210 (1962).

- (90) Harshfield, R. H., y Klug, H. L.—*Proc. S. Dakota Acad. Sci.* 28, 21 (1949).
- (91) Belogorsky, J. B., y Slaughter, D.—*Proc. Soc. Exptl. Biol. Med.* 72, 196 (1949).
- (92) Hurd-Karrer, A. M.—*Amer. J. Botany* 25, 666 (1938).
- (93) Fels, I. G., y Cheldelin, V. H.—*Arch. Biochem.* 22, 402 (1949).
- (94) Shrift, A.—*Am. J. Botany* 41, 223 (1954).
- (95) Weissmann, G. S., y Trelease, S. F.—*Ibid.* 42, 489 (1955).
- (96) Bonhorst, C. W., y Palmer, I. S.—*J. Agr. Food Chem.* 5, 931 (1957).
- (97) Halverson, A. W., y Monty, K. J.—*J. Nut.* 70, 100 (1960).
- (98) Ganther, H. E., y Baumann, C. A.—*Ibid.* 77, 408 (1962).
- (99) Anderson, H. D., y Moxon, A. L.—*J. Nut.* 22, 103 (1941).
- (100) Gortner, R. A., y Lewis, H. B.—*J. Pharmacol.* 67, 358 (1939).
- (101) Smith, M. I., Westfall, B. B., y Stohlman, E. F.—*U. S. Pub. Health Repts.* 52, 1171 (1937). C. A. 31 7532-4.
- (102) Munsell, H. E., DeVaney, G. M., y Kennedy, M. H.—*U. S. Dept. Agr. Tech. Bull.* 534, 25 (1936). C. A. 31, 1472-7.
- (103) Miura, H.—*Kokumin Eisei.* 27, 336 (1958). C. A. 55, 2932 h.
- (104) Smith, M. I., Westfall, B. B., y Stohlman, E. F.—*U. S. Pub. Health Repts.* 53, 1199 (1938). C. A. 32, 6745-9.
- (105) Smith, M. I., y Lillie, R. D.—*Natl. Inst. Health Bull.* 174, 1 (1940). C. A. 34, 7021-8.
- (106) McConnell, K. P., y Kreamer, A. E.—*Proc. Soc. Exptl. Biol. Med.* 105, 170 (1960).
- (107) Suzuki, Y., Nishigama, K., Takano, Y., Tajiri, T., y Sakurayama, H.—*Tokushima J. Exptl. Med.* 6, 243 (1959). C. A. 54, 21517 h.
- (108) Ewan, R. C.—Comunicación personal (1963).
- (109) Rosenfeld, I.—*Proc. Soc. Exptl. Biol. Med.* 111, 670 (1962).
- (110) Westfall, B. B., y Smith, M. I.—*Natl. Inst. Health Bull.* 174, 45 (1940).
- (111) Jones, G. B., y Godwin, K. O.—*Nature* 196, 1294 (1962).
- (112) McConnell, K. P.—*J. Biol. Chem.* 141, 427 (1941).
- (113) Lipinsky, S.—*Med. Pracy* 10, 187 (1959). C. A. 54, 13424 h.
- (114) Rosenfeld, I., y Beath, O. A.—*J. Nut.* 30, 443 (1945).
- (115) Hopkins, L. L. Jr.—Ph. D Thesis, Univ. of Wis. (1962).
- (116) Jensen, L. S., Walter, E. D., y Dunlop, J. S.—*Proc. Soc. Exptl. Biol. Med.* 112, 899 (1963).
- (117) Moxon, A. L., Schaefer, A. E., Lardy, H. A., DuBois, K. P., y Olson, O. E.—*J. Biol. Chem.* 132, 785 (1940).
- (118) Westfall, B. B., y Smith, M. I.—*J. Pharmacol.* 72, 245 (1941). C. A. 35, 7014-2.
- (119) Hofmeister, F.—*Arch. Exp. Path. u. Pharmacol.* 33, 198 (1833-34). Citado por McConnell, K. P., y Portman, O. W. (122).
- (120) Schultz, J. y Lewis, H. B.—*J. Biol. Chem.* 133, 199 (1940).
- (121) McConnell, K. P.—*Ibid.* 145, 55 (1942).
- (122) McConnell, K. P., y Portman, O. W.—*Ibid.* 195, 277 (1952).
- (123) McConnell, K. P., y Wabnitz, C. H.—*Ibid.* 226, 765 (1957).
- (124) McConnell, K. P., Kreamer, A. E., y Roth, D. M.—*Ibid.* 234, 2932 (1959).

- (125) Lam, K. W., Riegl, M., y Olson, O. E.—*Fed. Proc.* 20, 229 (1961).
- (126) Motley, H. L., Ellis, M. M., y Ellis, M. D.—*J. A. M. A.* 109, 1718 (1937).
- (127) McConnell, K. P., y Portman, O. W.—*Proc. Soc. Exptl. Biol. Med.* 79, 230 (1952).
- (128) Levander, O. A.—M. S. Thesis, Univ. of Wis. (1963).
- (129) Ganther, H. E., Levander, O. A., y Baumann, C. A.—*Fed. Proc.* 22, 377 (1963).
- (130) Rosenfeld, I., y Beath, O. A.—*J. Biol. Chem.* 172, 333 (1948).
- (131) Ganther, H. E.—Ph. D. Thesis, Univ. of Wis. (1963).
- (132) Schwarz, K., y Foltz, C. M.—*J. Am. Chem. Soc.* 79, 3292 (1957).
- (133) Schwarz, K.—*Z. Physiol. Chem. Hoppe Seyler's* 281, 106 (1948).
- (134) Weichselbaum, T. E.—*Quart. J. Exptl. Physiol.* 25, 363 (1935).
- (135) Schwarz, K.—*Fed. Proc.* 20, 666 (1961).
- (136) Schwarz, K.—*Proc. Soc. Exptl. Biol. Med.* 80, 319 (1952).
- (137) Schwarz, K.—*Ibid.* 78, 852 (1951).
- (138) Friedrich, W., y Bernhauer, K.—*Angew. Chem.* 65, 627 (1953).
- (139) Schwarz, K.—*Ann. N. Y. Acad. Sci.* 57, 878 (1954).
- (140) Schwarz, K., y Foltz, C. M.—*J. Biol. Chem.* 233, 245 (1958).
- (141) Schwarz, K.—*Feeds Illustrated* 40, october (1961).
- (142) Schwarz, K.—*Proc. Soc. Exptl. Biol. Med.* 77, 818 (1951).
- (143) DeWitt, W. B., y Schwarz, K.—*Experientia* 14, 28 (1958).
- (144) Metzger, H. J., y Hagen, W. A.—*Cornell Vet.* 17, 35 (1927).
- (145) Schubert, J. R., Muth, O. H., Oldfield, J. E., y Remmart, L. F.—*Federation Proc.* 20, 689 (1961).
- (146) Young, S., Hawkins, W. W., y Swingle, K. F.—*Am. J. Vet. Res.* 22, 416 (1961).
- (147) Young, S., Hawkins, W. W., y Swingle, K. F.—*Ibid.* 22, 419 (1961).
- (148) Lagace, A.—*J. Am. Vet. Med. Assn.* 138, 188 (1961).
- (149) Kuttler, K. L., y Marble, D. W.—*Am. J. Vet. Res.* 21, 437 (1960).
- (150) Young, S., y Hawkins, W. W.—*Ibid.* 23, 106 (1962).
- (151) Oldfield, J. E., Muth, O. H., y Schubert, J. R.—*Proc. Soc. Exptl. Biol. Med.* 103, 799 (1960).
- (152) Hogue, D. E., Proctor, J. F., Warner, R. G., y Loosli, J. K.—*J. Animal Sci.* 21, 25 (1962).
- (153) Muth, O. H., Oldfield, J. E., Schubert, J. R., y Remmert, L. F.—*Am. J. Vet. Res.* 20, 231 (1959).
- (154) Hyppola, K.—*Feedstuffs* 34, 36 (1962).
- (155) Muth, O. H., Schubert, J. R., Oldfield, J. E.—*Am. J. Vet. Res.* 22, 466 (1961).
- (156) Baxter, K. L.—*Proc. Nut. Soc.* 21 xix (1962).
- (157) Baxter, K. L.—*Brit. J. Nut.* 17, 105 (1963).
- (158) McLean, J. W., Thompson, G. G., y Clapon, J. H.—*Nature* 184, 251 (1959).
- (159) Eggert, R. G., Patterson, E., Akers, W. T., y Stockstad, E. L.—*J. Animal Sci.* 16, 1037 (1957).
- (160) Grant, C. A., y Thafvelin, B.—*Nord. Veterinarmed* 10, 657 (1958).
- (161) Patterson, E. L., Milstrey, R., y Stokstad, E. L.—*Proc. Soc. Exptl. Biol. Med.* 95, 617 (1957).

- (162) Schwars, K., Bieri, J. G., Briggs, G. M., y Scott, M. L.—*Ibid.* 95, 621 (1957).
- (163) Bieri, J. G., y Briggs, G. M.—*Federation Proc.* 18, 517 (1959).
- (164) Hove, E. L., Fry, G. S., y Schwarz, K.—*Proc. Soc. Exptl. Biol. Med.* 98, 27 (1958).
- (165) Draper, H. H.—*Nature* 180, 1419 (1957).
- (166) Dam, H., Nielson, G. K., Prange, I., y Sondergaard, E.—*Experientia* 13, 493 (1957).
- (167) Hock, A., y Strunz, K.—*Z. Physiol. Chem.* 315, 90 (1959).
- (168) Smith, M. I., Franke, K. W., y Westfall, B. B.—*U. S. Pub. Health Repts.* 51, 1496 (1936). *C. A.* 31, 492-5.
- (169) Smith, M. I., y Westfall, B. B.—*Ibid.* 52, 1375 (1937). *C. A.* 31, 8699-1.
- (170) Hadjimarkos, D. M., y Bonhorst, C. W.—*J. Pediat.* 59, 256 (1961)
- (171) Takano, Y.—*Shikoku Acta Med.* 15, 1861 (1959).
- (172) Benavides, S. T., y Mojica, R. F.—“Seleniosis: Ocurrencia de selenio en rocas, suelos y plantas. Intoxicación por selenio en animales y en humanos.” Publicación I T-3, Instituto Geográfico de Colombia (1959).
- (173) Lemley, R. E.—*J. Lancet* 60, 528 (1940).
- (174) Lemley, R. E., y Merryman, M. P.—*Ibid.* 61, 435 (1941).
- (175) Fimiani, R.—*Folia Med.* 32, 459 (1949).
- (176) Fimiani, R.—*Ibid.* 34, 472 (1951).
- (177) Hadjimarkos, D. M., y Bonhonht, C. W.—*J. Pediat.* 52, 274 (1958).
- (178) Cadell, P. B., y Cousins, F. B.—*Nature* 185, 863 (1960).
- (179) Hadjimarkos, D. M.—*Arch. Oral Biol.* 3, 143 (1961).
- (180) Hadjimarkos, D. M.—*Nature*, 193, 178 (1962).
- (181) Hadjimarkos, D. M., y Bonhorst, C. W.—*Ibid.* 193, 177 (1962).
- (182) Dudley, H. C.—*Ind. Med.* 7, 233 (1938). *C. A.* 32, 9329-9.
- (183) Dudley, H. C.—*U. S. Pub. Health Repts.* 53, 281 (1938). *C. A.* 32 2644-9.



# SECCION INTERNACIONAL



## **Alteraciones pancreáticas en ratas con deficiencia de proteínas**

WERNER G. JAFFÉ  
Instituto Nacional de Nutrición  
Caracas - Venezuela

El estudio de la deficiencia proteica ha sido objeto de numerosas investigaciones especialmente desde que se reconoce la relación existente entre ella y el síndrome de pluricarencia infantil conocido también con el nombre de *kwashiorkor*. Entre las manifestaciones observadas en esta enfermedad se presentan algunos disturbios digestivos que han sido relacionados con una secreción deficiente de enzimas pancreáticas. Hartmann y col. (1) estudiaron durante y después de la última guerra mundial la concentración de pepsina, tripsina, erepsina en el jugo gástrico e intestinal y la de lipasa sérica de individuos mal nutridos, y encontraron una reducción marcada de dichas secreciones acompañada de un aumento de la relación albúmina/globulina del suero. Al normalizarse esta última, también pudo observarse que los fermentos volvían a presentar su actividad normal. Véghelyi, en Hungría (2), estudió el efecto de la falta de ingestión de leche en niños recién nacidos y encontró que ello traía como consecuencia una baja actividad enzimática del contenido intestinal, primero de la tripsina y posteriormente de la lipasa; en 7-13 semanas la relación albúmina/globulina bajó a 0.7-0.9, y la lipasa desapareció por completo. Si en esta etapa no se administraba leche, las lesiones pancreáticas se hacían irreversibles y el desarrollo del síndrome era fatal; en cambio, la inclusión de suficientes cantidades de leche en la dieta de los niños hacía desaparecer las lesiones.

Asimismo, en Africa, Thompson y col. (3), y en Centroamérica Scrimshaw y col. (4) han observado en casos de *Kwashiorkor* alteraciones en los fermentos plasmáticos y duodenales, los que se normalizan con el tratamiento dietético.

Los datos experimentales que existen sobre este problema son escasos; Verne y Hebert (5) han alimentado ratas con una dieta libre de proteínas hasta la pérdida del 20-25% del peso inicial y han podido observar cambios citológicos e histológicos del páncreas. Scrinivassa y col. (6) estudiaron ratas mantenidas con dietas hipoproteicas y observaron una disminución de la lipasa pancreática y de varios fermentos hepáticos, los que volvieron a su nivel normal con el cambio a la dieta normal. Asimismo Soon y Nasset (7) observaron una disminución de la amilasa pancreática en ratas alimentadas con una dieta exenta de proteínas.

En el presente estudio nos hemos dedicado a investigar el efecto de una deficiencia proteica sobre la concentración de los fermentos pancreáticos en ratas y su posible relación con la capacidad digestiva.

## MATERIAL Y METODOS

Los ensayos biológicos se efectuaron en ratas machos adultos de nuestra cría, descendiente de la raza "Sprague Dawley", las que se mantenían en jaulas individuales con fondo de tela metálica; la administración de comida y agua fue *ad libitum*.

La edad de los animales era aproximadamente de 4-5 meses cuando se sacrificaron, con excepción de los de la serie 6, que tenían 3 meses.

Las composiciones de las 4 dietas experimentales empleadas se han resumido en la tabla N<sup>o</sup> 1. La dieta control era un producto comercial de fabricación local ("Ratarina") con un contenido proteico de 22%, de grasa de 8.3% y de carbohidratos de 45%, que nos ha servido durante varios años como dieta de reproducción con resultados satisfactorios.

Al terminar cada experimento los animales se sacrificaron mediante un golpe en la cabeza, se extrajeron rápidamente el hígado, los riñones, el bazo y el páncreas, se secaron con papel de filtro y se pesaron en una balanza analítica automática de 0.1 mg. de sensibilidad, marca "Mettler". Los páncreas se cortaron en trozos pequeños con tijera y se trituraron

con una cantidad conocida de agua en un homogenizador de vidrio de Elvehjem-Potter; parte de esta suspensión sirvió para la determinación del nitrógeno en triplicado por el método de Micro-kjeldahl, y otra parte sirvió para los experimentos de actividad enzimática. En algunos casos se fijaron los páncreas en solución de Bouin para el respectivo estudio histológico.

Para la determinación de la digestibilidad se llevó un record exacto de la dieta consumida, se recogieron cuantitativamente las heces, se secaron a peso constante, se pesaron y se determinó nitrógeno por el método de Kjeldahl y lípidos por extracción con éter de petróleo. En este caso se usaron jaulas metabólicas que permiten recoger las heces sin que se contaminen con orina.

Los páncreas de los animales controles pesaron alrededor de 0.4 gr., cantidad suficiente para efectuar con cada uno de ellos individualmente las determinaciones enzimológicas y de nitrógeno. En cambio, en las ratas deficientes hubo necesidad de unir los páncreas de 3 animales de una misma serie para poder efectuar estos análisis, dado que, por su tamaño reducido, no era posible efectuar todas las determinaciones con un solo órgano.

La determinación de la actividad proteolítica se hizo usando el método de Sørensen (8) con la siguiente modificación: el homogenizado de páncreas al 5% fue centrifugado y se mezcló en la proporción de 2 ml. con 0.1 ml. de un homogenizado de intestino delgado de rata al 0.1% para la activación del tripsinógeno. Se dejó durante 1 hora a temperatura ambiente y se prepararon una serie de 5 tubos con cantidades entre 0.05 y 0.75 ml. de esta solución, completando a 1.0 ml. con agua. Se agregaron 2.5 ml. de solución de caseína al 5%, se sacó inmediatamente una alícuota de 0.5 ml. que se pasó a un tubo con 0.5 ml. de formol neutralizado al 30%, 2 gotas de fenolftaleína y 1 gota de silicone antiespumante\* al 1%. Estos tubos se titularon con NaOH 0.02 N y sirvieron como blancos. A cada uno de los 5 tubos del ensayo se agregó 1 gota de tolueno y se incubaron en baño maría a 37° durante 20 minutos. Luego se tomó otra alícuota que se trató de manera idéntica como los blancos.

---

\* Dow Corning Corp., Midland, Mich., U.S.A.

Para cada ensayo se trazó la curva correspondiente mediante los valores inversos de la cantidad en ml. de NaOH gastado contra los valores inversos de N pancreático de cada tubo expresados en mg. La pendiente de la recta así obtenida es proporcional a la actividad proteolítica y se define como unidad la de 45°.

La actividad lipática se estudió con la técnica de Boissons (9) ligeramente modificada y adaptada a nuestro caso, usando Tween 20 (polioxietileno sorbitan monolaurato)\*\*, 100 ml. de acetato de sodio 0.2 N y se llevó a 250 ml. con agua redestilada, se guardó en la nevera a 4° por 1 semana; se titularon 5 ml. con NaOH 0.02 N. Se ajustó con NaOH 0.5 N hasta que el blanco de 5 ml. titulado a pH 7.5 gastó 0.15 cc. aproximadamente. Para el ensayo se incubaron 5 ml. de sustrato con 2 gotas de fenolftaleína al 1%, 3 gotas de silicone antiespumante, 1 ml. de extracto pancreático al 10%, por espacio de 30 minutos a 37°, pasando corriente de nitrógeno para la agitación. Del valor de NaOH gastado después de la incubación se resta el valor del blanco apropiado. Un ml. de 0.02 N por NaOH gastado se define como una unidad de actividad lipática.

El análisis de la actividad amilolítica se efectuó mediante la reducción del ácido 3-5 dinitro-salicílico por los azúcares reductores liberados según la descripción experimental de K. A. Meyer y col. (10), usando un fotocolorímetro Evelyn con filtro 515. Se trabajó con homogenizado de páncreas al 1%, usando en cada caso 0.05, 0.1, 0.15 y 0.20 ml. La unidad se define como la actividad de un extracto pancreático que libera en 3 minutos de incubación a 37° azúcares reductores que dan un color con el reactivo usado equivalente al color producido por 0.1 mg. de maltosa.

---

\*\* Atlas Powder Comp., Wilmington, Delaware, U.S.A.

## RESULTADOS

En la tabla N<sup>o</sup> 2 se presentan los valores comparativos del peso del hígado, el riñón, el bazo y el páncreas del total de 129 ratas sometidas a diferentes tratamientos dietéticos.

Sólo en los animales, después de un ayuno de 6 días, se notó una baja del peso relativo del hígado, mientras que en las series alimentadas sin proteínas, sin vit. B<sub>12</sub> y sin proteínas y luego con una dieta de recuperación, el peso relativo del hígado era mayor que en los animales controles.

Los animales que se habían criado con la dieta baja en proteínas fueron los únicos que mostraron una modificación en el peso relativo de los riñones, los que eran más bajos que en los del grupo control. En ningún caso se observó que la relación entre peso del bazo y peso corporal hubiese sufrido cambio significativo alguno, mientras que en las series experimentales Nos. 2 y 5, que recibieron dietas sin proteínas o con niveles bajos de las mismas, el peso relativo del páncreas sufrió una disminución significativa en relación a los controles.

En la tabla N<sup>o</sup> 3 presentamos los resultados de las determinaciones de las actividades enzimáticas de los 3 grupos de fermentos estudiados. Se incluyen también los resultados de los análisis de proteínas (Mikro-kjeldahl) de los páncreas estudiados.

Se puede observar que las diferencias entre los controles y los animales sometidos a la dieta sin proteínas durante 10 semanas eran estadísticamente significativos para los diferentes parámetros en todos los casos estudiados (Ensayo 2, Tabla N<sup>o</sup> 3). Después de 6 días de recuperación con una dieta de 20% de caseína, el contenido en N pancreático todavía era más bajo que en los controles, la actividad de la lipasa era ligeramente baja y la proteolítica significativamente por debajo de lo normal, aunque considerablemente por encima de los animales deficientes. La actividad de la amilasa ya había alcanzado valores normales (Ensayo 3, Tabla N<sup>o</sup> 3).

El peso del páncreas en aquellos animales que no ingirieron alimento alguno durante 6 días era relativamente más elevado que en los de los animales controles (Ensayo 4, Tabla N<sup>o</sup> 2), pero el contenido de nitrógeno y la actividad enzimática de este órgano habían bajado. El cambio era estadísticamente significativo, sin embargo, solamente en el caso de

la actividad proteolítica, que resultó francamente baja (Ensayo 4, Tabla N° 3). Es de notar que en todos los experimentos se encontró una reducción de la actividad proteolítica pancreática comparada con la de los animales controles.

El experimento N° 5, efectuado con ratas que se mantuvieron desde el nacimiento de las crías respectivas con la dieta experimental N° 3, con un contenido bajo en proteínas, se parece quizás más que ningún otro a las condiciones que se presentan en casos humanos de *Kwashiorkor*. El peso relativo del páncreas estaba muy significativamente reducido en estos animales, lo cual también se observó en las ratas alimentadas sin proteínas durante 10 semanas. El contenido de nitrógeno y la actividad de los distintos fermentos, sin embargo, era algo superior al grupo 2, aunque siempre por debajo de los valores normales. En el caso de las actividades lipáticas y proteolíticas estas diferencias eran altamente significativas (Ensayo 5, Tabla N° 3).

Las ratas del ensayo N° 6 eran descendientes de animales que se habían criado durante más de 10 generaciones con una dieta a base de maíz y soya, sin vitamina B<sub>12</sub> (11). Seguían ingiriendo la misma dieta hasta que fueron sacrificadas a la edad de 3 meses, aproximadamente. Se incluyeron en el presente estudio por la posible relación existente entre la vitamina B<sub>12</sub> y la síntesis proteica (12). Se notó que tenían hígados más grandes que los controles (Ensayo 6, Tabla N° 2), mientras que no se observaron diferencias respecto a los fermentos pancreáticos (Ensayo 6, Tabla N° 3). Desgraciadamente, no se tienen los datos sobre la actividad proteolítica pancreática de este grupo de animales.

En la Tabla N° 4 se presentan los datos de un experimento que se efectuó para determinar la digestibilidad de los diferentes nutrientes en animales que se habían mantenido con la dieta sin proteínas durante 10 semanas o con la dieta control, respectivamente. Se les suministró a ambos grupos la dieta N° 5 durante 4 días, recolectándose las heces, las que se secaron, se mezclaron la de los animales de cada grupo experimental y se analizaron. En cada grupo se llevó un control cuantitativo sobre el consumo de dieta. Los valores obtenidos en el primer día del experimento no se tomaron en cuenta. Los datos de la Tabla N° 4 indican una diferencia entre los dos grupos experimentales, tanto en lo que se re-

fiere a la digestibilidad total como también en la de cada uno de los nutrientes: proteínas, lípidos y carbohidratos. Pudo observarse que eran aproximadamente un 5% más alta en los del grupo control N° 2 que en el experimental N° 1. No se pudieron efectuar los cálculos estadísticos correspondientes por haberse efectuado los análisis en muestras fecales unidas de todos los animales de cada grupo.

No se observó cambio alguno en la capacidad digestiva bruta de un grupo de 6 ratas mientras que consumían durante 10 semanas la dieta N° 2, sin proteínas. El valor de la primera semana fue de 96.4% y el de la última semana fue de 97.0% y todos los valores semanales fluctuaron entre 96 y 97%.

En la fig. N° 1 se presentan los cambios de peso promedio observados en un grupo de 6 ratas durante el período de 10 semanas en que fueron alimentados con la dieta N° 2, sin proteínas, y luego 2 semanas con la dieta N° 5, con 20% de caseína. Durante las 10 semanas de alimentación deficiente los animales perdieron el 46% del peso corporal inicial para luego recuperarlo en 2 semanas de alimentación completa o normal.

## DISCUSION

Una observación interesante de los experimentos presentados es la capacidad de sobrevida de ratas adultas con una dieta prácticamente libre de proteínas. Entre los 54 animales adultos que se mantuvieron durante 10 semanas con la dieta N° 2 sólo 5 murieron.

La dieta N° 2 contiene 0.21% de N, que proviene en gran parte del almidón de yuca usado en estos experimentos. La pérdida de peso durante la duración del experimento alcanzó cerca del 50% del peso inicial. Esta pérdida se recuperó luego en el corto plazo de 2 semanas, con la dieta N° 5, observándose un aumento de peso en la 2ª semana de más de 100 gr./animal.

Los datos de la Tabla N° 2 indican que la pérdida de peso total y la de los órganos estudiados no fue siempre proporcional. Mientras que la relación entre el peso total de los animales y la del riñón y del bazo no variaron de manera significativa en casi todos los grupos, el peso del hígado descendió menos y el del páncreas más que el peso corporal total.

Los datos de esta tabla demuestran que las dietas 2, 4 y 5 causaron una baja significativa del peso pancreático relativo al peso corporal y los de la table N<sup>o</sup> 3 que los grupos de animales alimentados con estas mismas dietas también tenían valores bajos en N pancreático y en actividades enzimáticas por mg. de nitrógeno. Calculando la disminución del peso, contenido proteico, y de la actividad enzimática en los páncreas, se encuentra que, después de 10 semanas de dieta sin proteínas, las ratas mostraron los siguientes valores comparados con animales normales de pesos corporales iguales: acción amilática, 22%; acción lipática, 9%; acción proteolítica, 14%.

Es notable que estas bajas tan significantes en la actividad total de enzimas digestivas en los páncreas de las ratas no se manifiestan en una baja mayor de la digestibilidad de la dieta ingerida. Se ha reportado ya el hecho de que no se observó modificación en la digestibilidad de la dieta libre de proteínas durante toda la duración del experimento, es decir, en la época en que se debe haber realizado la baja en el contenido enzimático del páncreas. Para estimar también la digestibilidad proteica se efectuó el experimento ya descrito, en el cual se estudió la digestibilidad de una dieta de 20% de caseína, durante 5 días, en animales previamente sometidos a la dieta libre de proteínas (Tabla N<sup>o</sup> 4). Aunque en este experimento se observa cierta diferencia entre el grupo de animales deficientes y el grupo de control, que es del orden del 5%, esta diferencia es mucho menor de lo que se esperaría a juzgar por las diferencias existentes entre los respectivos valores para las enzimas pancreáticas, que son alrededor del 80%.

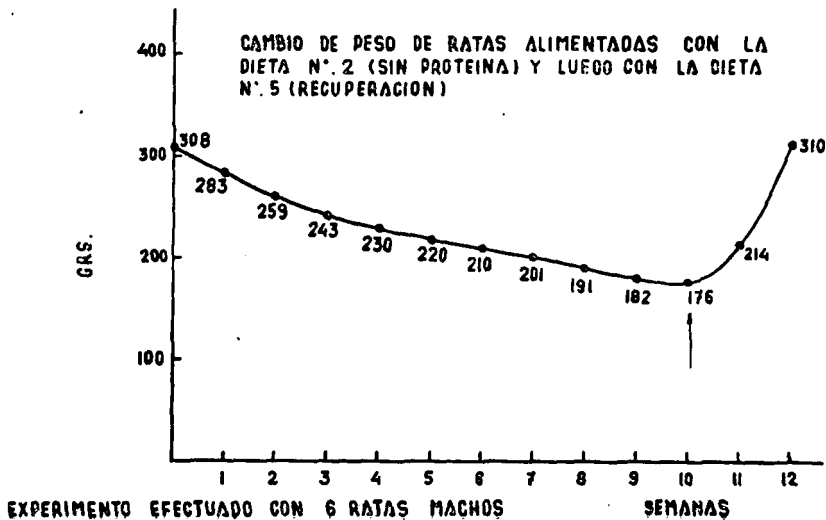
Esta observación está de acuerdo con datos sobre la persistencia de la capacidad digestiva en ratas parcialmente pancreatizadas; Scow (13) encontró que si se extirpa el páncreas de ratas, la digestibilidad disminuye solamente si se logra eliminar el 95% o más de este órgano.

Además, nuestros resultados no se pueden aplicar sin estudios más detallados a dietas con un mayor contenido en fibra cruda que posiblemente requiere mayores cantidades de fermentos para su digestión y tampoco a niños. La elevada tasa de mortalidad de ratas jóvenes sometidas a la dieta libre en proteínas no permitió incluir en el presente trabajo datos sobre efectos análogos en animales de este grupo de edad. Por esta razón no se han presentado observaciones con animales

en crecimiento. Los datos de Holemans y Lambrechts indican una reducción de la absorción de N y lípidos en casos de *Kwashiorkor* (14). Los autores creen que esto se debe a que la digestión y no la absorción intestinal son afectados en estos niños.

La actividad de los fermentos digestivos del páncreas varía con la edad de los animales y con la composición de la dieta ingerida. Howard y Yudkin (16), p. ej., demostraron que hay un aumento en amilasa y tripsina en páncreas de ratas entre el destete y la edad de 6-8 semanas; asimismo aumenta la actividad amilática al aumentar el contenido de sucrosa o almidón en la dieta e igualmente la actividad proteolítica al aumentar la cantidad de caseína.

La edad de nuestros animales era suficientemente uniforme para probablemente no haber influido sobre los resultados. Los bajos valores de amilasa encontrados en los experimentos presentados indican que la capacidad de respuesta de los animales a la dieta alta en almidón se ha perdido por la deficiencia proteica.



Es de notar que no ha sido nuestro objeto demostrar la actividad de enzimas específicas, sino utilizar métodos convenientes y aplicarlos a nuestro caso para la determinación global de la capacidad de los respectivos extractos pancreáticos de hidrolizar sustratos típicos. La hidrólisis del laurato de sorbitol (Tween) con una preparación de enzimas no es necesariamente una indicación exacta sobre la cantidad de lipasa presente, sino sobre la actividad global de esterases no especificadas (15). Igualmente, nuestro método no trata de diferenciar entre la tripsina y la quimotripsina, sino se determinó la actividad proteolítica total. Es posible que el extracto del duodeno utilizado para la activación del tripsinógeno haya aportado una pequeña fracción de la actividad proteolítica. Para lograr el objetivo del presente trabajo, es decir, estudiar la relación entre dieta y actividad enzimática de páncreas, creemos que estas limitaciones de técnicas no tienen importancia.

### ESTUDIO HISTOLOGICO DE LOS PANCREAS \*

Se estudiaron 19 páncreas de animales alimentados de 8 a 10 semanas con la dieta experimental N° 2, Tabla N° 1, libre de proteínas (1er. grupo) y 18 animales (2º grupo), tratados de manera igual, pero que luego recibieron durante 15 días la dieta N° 5, con 20% de caseína.

Los animales se sacrificaron por un golpe en la cabeza y los órganos se fijaron en solución de Bouin; luego fueron incluidos en parafina. Se practicaron coloraciones con hematoxilina y eosina, Masson, PAS, e impregnaciones de plata para estudiar fibrillas de reticulina.

Resultados: En el *primer grupo* las células acinares se hallan disminuidas de volumen. Los núcleos se observan adyacentes a las membranas basales. Casi la totalidad de las células presentaron desaparición de los gránulos enzimáticos. Los protoplasmas son irreconocibles o quedan representados por hilos perinucleares muy estrechos. Ocasionalmente se pueden ver vacuolas en algunas células. Las fibrillas de reticulina aparecen discretamente aumentadas.

---

\* Por el Dr. L. Potenza, Cátedra de Anatomía Patológica, Universidad Central de Venezuela.

Los conductos pancreáticos no presentan cambios apreciables; aparecen prominentes en comparación con los páncreas normales, lo cual es debido a la atrofia concomitante de los acinos. Las islas de Langerhans no presentan modificaciones.

En el *segundo grupo*: Las células acinares tienen gránulos enzimáticos en tamaño y forma variable. Las células no aparecen, como en el grupo anterior, como elementos formados únicamente por núcleos, debido a la atrofia, sino que el protoplasma aparece con límites conspicuos. Por lo demás, este grupo de animales tiene páncreas en todo similar a un páncreas normal.

## RESUMEN

Se han estudiado 6 grupos de ratas sometidos a diferentes tratamientos dietéticos. Una vez sacrificados se determinaron las relaciones entre el peso del animal y los pesos de hígados, riñón, bazo y páncreas; contenido en nitrógeno, actividad lipática, amilática y proteolítica, respectivamente.

Después de 10 semanas con dietas sin proteínas, el peso relativo del hígado era elevado y el del páncreas bajo; en este órgano había bajado el contenido de nitrógeno y la actividad de las 3 enzimas a tal grado que, comparado con los controles y calculado sobre el peso pancreático relativo de éstos, quedó menos del 20% de la actividad enzimática absoluta original.

Sin embargo, la determinación de la digestibilidad de una dieta a base de caseína, almidón y aceite en estos animales demostró que la capacidad de digestión había bajado sólo un 5%, aproximadamente; 6 días de dieta con 20% de caseína causaron una recuperación parcial de los fermentos pancreáticos. Se incluyen estudios análogos sobre el efecto de una dieta baja en proteínas, baja en vitamina B<sub>12</sub> y seis días de ayuno para fines de comparación.

En el período de 10 semanas las ratas alimentadas con dieta sin proteínas perdieron el aprox. 50% de su peso inicial, el cual lograron recuperar en el curso de 2 semanas al ofrecerles una dieta con 20% de caseína. Se presentan observaciones histológicas de los páncreas de ratas sometidas a la dieta libre de proteínas.

## SUMMARY

Six groups of adult male rats were fed 6 different diets; after killing them, the following organs were weighed: liver, kidney, spleen, pancreas; in the latter organ, total nitrogen, lipase, amylase and proteolytic activity calculated as units/mg. N were determined quantitatively.

After 10 weeks on a protein free diet the relation of liver weight to body weight was high and the relation of the weight of pancreas to body weight low. In this latter organ the nitrogen content and the activities of the 3 groups of enzymes studied were low compared to the controls. When compared to the normal relative organ weight and nitrogen content, the enzyme activities were only about 20% of the normal values.

The digestibility of a diet of casein, starch, oil, salts, and vitamins determined in these animals after the depletion period of 10 weeks resulted only about 5% less than in normal rats. After six days on a 20% casein diet the enzyme content of the pancreas had been partially restored. Similar experiments on the pancreatic enzyme activity were performed in rats kept on a B<sub>12</sub> low diet, a low protein diet or kept starving for 6 days.

When the rats were kept for 10 weeks on the protein free diet, they lost about 50% of the original body weight; when offered a 20% casein diet, the original weight was restored within 2 weeks. The capacity to digest the protein free diet did not decrease during the 10 weeks experimental period on the protein free diet. Histological observations on the pancreas of the protein depleted rats are presented.

TABLA N° 1

Dieta N°	Caseína %	Harina de soya %	Proteína de soya (Promine) %	Almidón %	Harina de maíz %	Aceite de ajonjolí con vit. A, D, E y K %	Mezcla de sales USP %	Mezcla de vitaminas %	N % (Kjehidal)
2 sin prot.	—	—	—	90	—	5	4	1	0.26
3 baja en prot.	—	10	—	—	80	5	4	1	1.8
4 baja en vit. B <sub>12</sub>	—	—	21	23	46	5	4	1	3.0
5 recuperación	20	—	—	70	—	5	4	1	3.0

La dieta N° 1 es la dieta control comercial.

TABLA Nº 2

PEOS DE LOS ANIMALES Y PESOS RELATIVOS DE LOS ORGANOS EN RATAS MACHOS SOMETIDOS A DIFERENTES TRATAMIENTOS DIETETICOS

Nº	Tratamiento dietético	Nº de animales	Peso medio g.	Peso hígado % del peso corporal	t	Peso riñón % del peso corporal	t	Peso bazo % del peso corporal	t	Peso páncreas % del peso corporal	t
1	Nº 1 Control	28	342.0	3.33 ± 0.067		0.671 ± 0.0096		0.219 ± 0.074		0.159 ± 0.0069	
2	Nº 2 Sin proteína 10 semanas	39	163.3	3.80 ± 0.038	6.10 '	0.713 ± 0.0202	1.88	0.195 ± 0.017	0.316	0.115 ± 0.012	3.18 '
3	Nos. 2 y 5 Id. y 6 días de recuperación	12	238.3	3.83 ± 0.030	6.81 '	0.746 ± 0.0518	1.42	0.281 ± 0.093	0.52	0.147 ± 0.045	0.26
4	Nº 1 Ayunas 6 días	12	229.0	2.59 ± 0.212	3.33 '	0.652 ± 0.0072	1.58	0.284 ± 0.102	0.515	0.184 ± 0.0031	3.30 '
5	Nº 3 Baja en proteína toda la vida	22	235.0	3.51 ± 0.0043	2.68	0.507 ± 0.036	4.40	0.216 ± 0.00514	0.040	0.115 ± 0.0137	2.87 '
6	Nº 4 Baja en vit. B <sub>12</sub> toda la vida	19	294.0	3.64 ± 0.0526	3.64 '	0.653 ± 0.00532	1.64	0.220 ± 0.0032	0.0135	0.142 ± 0.0226	0.719

Se indica el error medio y el valor t según "student".

' = Diferencia con el valor correspondiente del grupo control es significativo,  $p < 0.01$

TABLA Nº 3

NITROGENO Y ACTIVIDAD ENZIMATICA EN PANCREAS DE RATAS SOMETIDAS A DISTINTOS TRATAMIENTOS DIETETICOS

Nº	TRATAMIENTO DIETETICO	CONTENIDO EN NITROGENO DEL PANCREAS gm./100 gr.			ACTIVIDAD ENZIMATICA EN PANCREAS								
		Nº de determinaciones	Valor medio	t	LIPATICA Unidades/mg. de N pancr. ')			AMILATICA Unidades/mg de N pancr.			PROTEOLITICA Unidades/mg de N pancr.		
					Nº de determinaciones	Valor medio	t	Nº de determinaciones	Valor medio	t	Nº de determinaciones	Valor medio	t
1	Nº 1 Control	19	2.58 ± 0.624		14	2.80 ± 1.60		10	0.37 ± 0.173		13	1.62 ± 0.656	
2	Nº 2 Sin proteína 10 semanas	11	1.58 ± 0.348	5.68'	5	0.67 ± 0.41	4.58'	7	0.16 ± 0.068	3.21'	7	0.31 ± 0.29	6.15'
3	Nos. 2 y 5 id. y 6 días de recuperación	6	1.94 ± 0.268	3.58'	7	1.50 ± 1.05	2.23	5	0.35 ± 0.25	0.12	5	0.60 ± 0.40	3.99'
4	Nº 1 6 días en ayunas	4	1.93 ± 0.781	1.57	4	2.92 ± 1.52	0.14	4	0.24 ± 0.17	1.27	4	0.82 ± 0.27	3.53'
5	Nº 3 Bajo en proteína toda la vida	14	2.23 ± 0.33	2.10	6	1.10 ± 0.469	3.60'	12	0.40 ± 0.252	0.33	8	0.47 ± 0.05	4.47'
6	Nº 4 Bajo en vit. B <sub>12</sub> toda la vida	5	2.86 ± 0.312	1.38	5	2.53 ± 0.866	0.47	5	0.54 ± 0.05	2.87			

Se indica el error medio y el valor t según "student".

' = Diferencia con el valor correspondiente del grupo control es significativo, p < 0.01

) Definición de las unidades vea el texto.

**TABLA Nº 4**

**DIGESTIBILIDAD BRUTA POR CIENTO DE PROTEINAS Y GRASAS EN RATAS SOMETIDAS A DISTINTOS SUPLEMENTOS DIETETICOS**

<b>Nº</b>	<b>Nº de animales</b>	<b>DIETA</b>	<b>Digestibilidad total</b>	<b>Digestibilidad de N</b>	<b>Digestibilidad de grasas</b>	<b>Digestibilidad de almidón calculado</b>
1	9	Nº 5 Dieta previa Nº 2	93.05	89.3	92.0	93.8
2	9	Nº 5 Dieta previa Nº 1	97.2	94.4	97.6	97.7

## BIBLIOGRAFIA

- (1) Hartmann, F., H. Fehrmann y W. Pola.—*Klin. Wochenschr.* 26, 215 (1948).
- (2) Véghelyi, P.—*Orvesi Metilp* 90, 441 (1949), *C. A.* 43, 9184 (1949).
- (3) Thompson, M. D., H. C. Trowell.—*Lancet* 262, 1031 (1952).
- (4) Scrimshaw, N. S., M. Behar, G. Arroyave, F. Viteri y C. Tejada.—*Fed. Proc.* 15, 977 (1956).
- (5) Verne, J., y S. Hébert.—*Compt. rend.* 236, 2170 (1952).
- (6) Srinivasan, P. R., y V. N. Patwardhan.—*Indian Med. Res.* 43, 1 (1955). *C. A.* 49, 9771 (1955).
- (7) Soon, J., y E. S. Nasset.—*Proc. Soc. Exptl. Biol. Med.* 100, 834 (1959).
- (8) Sörensen, S. P. L.—*Z. Biochem.* 7, 45 (1908).
- (9) Boissones, R. A.—*Helv. Chim. Acta*, 31, 1571 (1948).
- (10) Meyer, K. H., Ed. H. Fischer y P. Bernfeld.—*Helv. Chim. Act.* 30, 64 (1947).
- (11) Jaffé, W. G.—*Arch. Venez. Nutr.* 11, 75 (1961).
- (12) Wagle, S. W., R. Mehta y B. C. Johnson.—*Arch. Biochem. Biophys.* 72, 241 (1957).
- (13) Scow, R. O.—*Endocrinology* 60, 359 (1957).
- (14) Holemans, K., y A. Lambrechts.—*J. Nutr.* 58, 477 (1955).
- (15) Babson, A. L., y S. Malament.—*Fed. Proc.* 16, p. 148, No. 639 (1957).
- (16) Howard, F., y J. Yudhin.—*Brit. J. Nutr.* 17, 281 (1963).



# **Estudio de la Excreción Urinaria de Nitrógeno Total, Nitrógeno Ureico y Creatinina en niños bajo Estados Nutricionales diferentes**<sup>1, 2</sup>

**ELBA DURÁN VIDAURRE<sup>3</sup> Y GUILLERMO ARROYAVE<sup>4</sup>**  
Instituto de Nutrición de Centro-América y Panamá (INCAP)  
Guatemala, C.-A.

Los estudios bioquímicos son de utilidad en la evaluación de estados subclínicos de deficiencia nutricional, ya que aportan información sobre la merma de las "reservas" de algunos nutrientes en el organismo, o sobre los trastornos metabólicos que preceden a los estados clínicos de deficiencia nutricional. Sin embargo, los métodos bioquímicos de que se dispone en la actualidad para evaluar el estado nutricional proteico son particularmente escasos. Podría hasta decirse que no existen pruebas que rindan datos de valor en lo que respecta a estados subclínicos de deficiencia proteica y que sean fáciles de practicar como parte de las encuestas nutricionales rutinarias.

1. Esta investigación se llevó a cabo con asistencia financiera de los Institutos Nacionales de Salud de Estados Unidos de Norte-América (NIH), con sede en Bethesda, Maryland (Subvención Nº AM-04731), y de la Nutrition Foundation Inc., N. Y. (Subvención Nº 197).
2. Los autores agradecen la valiosa colaboración que el Dr. Miguel A. Guzmán, Jefe de la División de Estadística del INCAP, tuvo a bien prestarles en el desarrollo de este trabajo, encargándose de la dirección de todo el trabajo estadístico pertinente.
3. La presente publicación se basa en el trabajo de tesis presentado por la señorita Elba Durán Vidaurre ante el Instituto de Ciencias de la Nutrición, Escuela de Salud Pública y Administración en Medicina de la Universidad de Columbia, N. Y., previo a obtener el título de "Master" en Ciencias. La señorita Durán Vidaurre llevó a cabo tales investigaciones en los laboratorios del INCAP como becaria de la Fundidora de Fierro y Acero de Monterrey, México, y de esta Institución.
4. Jefe de la División de Química Fisiológica del INCAP. Publicación INCAP E-317.

La investigación de métodos bioquímicos para evaluar el estado nutricional proteico debe basarse en el conocimiento de los trastornos del metabolismo de las proteínas que se presentan gradualmente a los distintos grados progresivos de restricción proteica. En individuos adultos la excreción diaria de nitrógeno urinario es un buen medio de estimar la ingesta de proteínas. Sin embargo, la aplicación de este método es muy difícil en los trabajos de campo. Además, si bien el procedimiento es útil en el caso de personas adultas, no puede aplicarse a niños que, por estar en proceso de crecimiento, no se encuentran en equilibrio nitrogenado, sino en balance positivo. Bajo estas condiciones, la relación entre la ingesta de nitrógeno y su excreción está influenciada por el tipo de dieta y por la capacidad del cuerpo de retener el nitrógeno ingerido.

El Consejo Nacional de Investigaciones de Estados Unidos de Norte-América (NRC) (1) asevera que una ligera reducción de las proteínas séricas totales es un hecho significativo para diagnosticar la nutrición proteica en personas que no presenten signos de enfermedades que interfieran con esta determinación. Sin embargo, Scrimshaw y colaboradores (2) aseguran que los niveles de proteínas séricas no son índice de confianza como reflejo de una ingesta proteica insuficiente, y han encontrado niveles de proteínas séricas aún elevados en individuos que subsisten con ingestas deficientes de proteína.

McCance y sus asociados (3) demostraron una disminución significativa de colinesterasa sérica en casos de desnutrición proteica, pero Arroyave y colaboradores (4), al estudiar nueve grupos de niños de diferentes niveles socioeconómicos y nutricionales, no encontraron diferencias en los valores séricos de esta enzima. Por el contrario, en 18 niños que sufrían de síndrome pluricarencial de la infancia (SPI) ésta se presentaba notablemente disminuída. En este último caso, por supuesto, también se apreciaban ya los signos clínicos característicos de la desnutrición proteica severa.

Albanese y colaboradores (5), al estudiar la relación entre el peso corporal, la ingesta de alimentos y los cambios en aminoácidos sanguíneos, encontraron que éstos guardaban buena correlación. Los mismos autores aseguran que los niveles de aminoácidos en la sangre reflejan la ingesta de proteínas con bastante exactitud. El coeficiente de creatinina, expresado como miligramos de creatinina urinaria excretada en

24 horas por kilogramo de peso corporal, ha sido usado como medida indirecta de la masa muscular. En vista de que la cantidad de tejido adiposo afecta el peso corporal, es preferible relacionar la excreción de creatinina a la estatura. La dificultad que presentan las recolecciones de orina de 24 horas no es un obstáculo imposible de salvar, puesto que se ha demostrado que es factible estimar la excreción de creatinina urinaria representativa de 24 horas, en grupos de individuos, calculándola a partir de períodos de recolección tan cortos como de tres horas (6).

Allison (7), estudiando los efectos de la privación proteica en perros, observó que la excreción de urea disminuye a un nivel más bajo y se estabiliza con relación al grado de depleción del animal. Este fenómeno es una consecuencia de la disminución en el catabolismo de las proteínas. De acuerdo con este concepto, la urea urinaria, bajo condiciones de ayuno, refleja el volumen de las reservas metabólicas nitrogenadas, eliminándose más urea cuando estas reservas son altas y menos cuando están reducidas (7). Platt (8-10), en sus estudios con niños y mujeres lactantes de diversas razas y de diferentes niveles socioeconómicos, encontró que la razón entre el nitrógeno ureico y el nitrógeno total en la orina era inferior en los grupos cuya nutrición era inadecuada que en aquellos bien nutridos. A pesar de que ello sugiere que esta proporción, determinada en orina de una sola micción obtenida por la mañana, ofrece un método simple para establecer el estado nutricional proteico, se considera que es necesario aún obtener información más completa y específica para demostrar la utilidad y aplicabilidad de este método.

El objetivo del presente trabajo fue someter a prueba algunos índices bioquímicos derivados de la excreción urinaria de compuestos nitrogenados, que puedan servir para evaluar el estado nutricional proteico en grupos de población y que, a la vez, sean suficientemente sencillos para permitir su aplicación en la práctica de encuestas nutricionales.

## MATERIAL Y METODOS

### A. Comunidades.

Puesto que se sabe que el niño es muy vulnerable a las restricciones nutricionales, hecho particularmente cierto en las

áreas técnicamente poco desarrolladas, se decidió emprender este trabajo en grupos de niños de 2 a 14 años de edad.

1. *Grupos rurales de bajo nivel socioeconómico.*

Se estudiaron tres grupos rurales del medio económico inferior, cuyos hábitos dietéticos, estado nutricional y ambiente social habían sido investigados previamente por el Instituto de Nutrición de Centro-América y Panamá (INCAP) (11-13). Las tres poblaciones rurales seleccionadas forman parte de un estudio sobre la relación entre la nutrición y las infecciones que el INCAP está llevando a cabo en la actualidad.

a) *Santa María Cauqué.*—En esta aldea, situada a 35 km. de la ciudad de Guatemala, se inició en mayo de 1959 un programa de mejoramiento sanitario, por medio del cual se proporciona a los habitantes consulta y tratamiento médico. Santa María Cauqué, al presente cuenta con instalaciones de agua potable y todas las casas están ya provistas de letrinas.

Los estudios dietéticos que allí se han llevado a cabo (12) demostraron que en comparación con las recomendaciones nutricionales establecidas por el Consejo Nacional de Investigaciones de Estados Unidos (NRC), la ingesta de calorías, minerales, proteína total, tiamina y niacina eran satisfactorias, pero que la de vitamina A y riboflavina eran inadecuadas. Sin embargo, la ingesta de proteína tampoco se considera satisfactoria, puesto que solamente el 10% es de origen animal y el resto lo cubre, casi con exclusividad, la proteína del maíz.

b) *Santa Catarina Barahona.*—Esta población se encuentra a 50 km. de la ciudad de Guatemala y desde 1959 se lleva a cabo en ese lugar un programa intensivo de educación nutricional y de suplementación alimentaria. Una encuesta dietética (13) practicada previamente puso de manifiesto que antes de iniciar el programa la ingesta de calorías, proteínas totales y niacina era satisfactoria; que la de calcio y tiamina era alta y que la de vitamina A, riboflavina y vitamina C no alcanzaba a satisfacer las recomendaciones del NRC. La ingesta de proteína animal, por su parte, alcanzaba solamente 5 ó 6% de la proteína total que proviene predominantemente del maíz. En la actualidad, los niños pre-escolares reciben cada día un vaso de Incaparina (Mezcla Vegetal INCAP 9B) (14) hervida con leche descremada y un banano, suplemento que les proporciona 18 g. de proteína de alto valor biológico. Los niños escolares pueden, si así lo desean, tomar el mismo suplemento,

pero no están sujetos a control, ni se les pide que asistan con regularidad. A todas las amas de casa se les imparte instrucción sobre las diversas maneras de aprovechar los alimentos regionales al máximo y de introducir nuevos alimentos en las comidas.

c) *Santa Cruz Balanyá*.—Santa Cruz Balanyá está ubicada a 78 km. de la ciudad de Guatemala y sirve de comunidad testigo en la investigación ya mencionada, cuyo propósito es determinar la relación entre las infecciones y la nutrición. Por lo tanto, en este pueblo no se ha establecido ningún programa de mejoramiento. La encuesta dietética pertinente (15) reveló que aquí la ingesta de calcio-hierro, tiamina y niacina excedía las recomendaciones propuestas (NRC), mientras que la calórica y la proteica las cubrían, y la de vitamina A, riboflavina y vitamina C estaba por debajo del margen propuesto. No obstante que satisfacían el requerimiento proteico total, la calidad de las proteínas era ínfima, ya que solamente 1.5% de la ingesta total se derivaba de productos animales y el resto del maíz y de hojas silvestres.

Es oportuno mencionar que los datos dietéticos a que se ha hecho referencia proceden de encuestas familiares y son promedios *per cápita*. Flores y García (16), al estudiar la distribución de alimentos en el seno de la familia, encontraron, sin embargo, que la ingesta del niño pre-escolar es, en general, mucho más deficiente que la del resto de la familia.

## 2. *Grupo urbano de alto nivel socioeconómico.*

En la ciudad de Guatemala los niños que se educan en escuelas privadas están, en general, bien alimentados. En el presente estudio se solicitó la cooperación de uno de estos planteles, el "Colegio Alemán", y aun cuando algunos de los alumnos que asisten a este centro educativo son de descendencia alemana, la mayoría son de padres guatemaltecos o uno de los padres cuando menos es de ancestro guatemalteco.

A pesar de que en este colegio no se hizo una encuesta en particular, se dio por sentado que el estado nutricional de los niños era igualmente adecuado al de los que cursan estudios en el "Colegio Americano" de la ciudad de Guatemala. Los resultados obtenidos en este último grupo datan de 1959 y revelan un alto grado de adecuación para todos los nutrientes. La ingesta de proteína animal representó alrededor de 67% de la proteína total consumida (15).

## **B. Métodos.**

El presente trabajo fue iniciado mediante visitas a todas las madres de los tres pueblos para obtener su cooperación, después de lo cual se citó a las madres que voluntariamente se ofrecieron a colaborar. La cooperación del grupo de niños pertenecientes al nivel socioeconómico alto se consiguió por medio de cartas enviadas a sus padres. Los niños de cada localidad se separaron luego en dos grupos de edad: 1) pre-escolares de 2 a 6 años, y 2) escolares comprendidos entre 7 y 14 años. La distribución final por edad y sexo se muestra en el cuadro N<sup>o</sup> 1. Las citas se hicieron de manera que los niños llegaran al colegio a las 8 a. m., en ayunas, para evitar el efecto de la ingesta inmediata. Tan pronto como llegaban se les hacía descartar la orina de la mañana, se les pesaba y medía y se les administraba una bebida carbonatada que prácticamente no contenía proteína. La siguiente micción se colectaba voluntariamente sin tomar el tiempo, y usando ácido acético como preservador. Al depositar las muestras en los laboratorios del INCAP se tomaba nota del volumen de orina emitida por cada niño y se guardaban las muestras a la temperatura de  $-20^{\circ}\text{C}$ .

La edad, en años, se obtuvo del Registro Civil en Santa Cruz Balanyá, en Santa María Cauqué de los archivos de la Clínica de la localidad, y en Santa Catarina Barahona de los ficheros del INCAP pertenecientes al Proyecto de Estudio sobre la Interrelación entre la Nutrición y las Infecciones. En el caso del "Colegio Alemán", los maestros proporcionaron esta información.

### *1. Métodos bioquímicos.*

El nitrógeno ureico se determinó por el procedimiento de Gentzkow y Mosen (17); el nitrógeno total, por digestión de Kjeldahl y neslerización (18), y la creatinina, por el método del ácido pícrico (19).

### *2. Métodos estadísticos.*

Se practicó el análisis de variancia (20) teniendo en cuenta las siguientes fuentes de variación: localidades; sexo en cada localidad; sexo contra localidad y, finalmente, error experimental. En los grupos de escolares se efectuó un ajuste para corregir la desproporción de las subclases. La significación de las diferencias entre los promedios de los grupos se determinó aplicando la prueba de "Comparaciones Múltiples", de Duncan (21).

## RESULTADOS

### A. Hallazgos antropométricos.

En las gráficas 1-4 se presentan los valores individuales correspondientes al peso y a la talla, comparados con las curvas normales de crecimiento y aumento de peso corporal para niños, publicados por el Departamento de Pediatría de la Universidad del Estado de Iowa, Estados Unidos (22). Estos estándares fueron adoptados por el INCAP después de comprobar que los niños guatemaltecos pertenecientes a grupos de familias de ingresos amplios presentaban pesos y tallas que coincidían con las curvas normales mencionadas (15). Casi todos los niños de las áreas rurales acusaron pesos por debajo del décimosexto percentil y estaturas que no alcanzaban la primera desviación estándar del promedio. Con excepción de pocos valores, la mayoría de los niños de familias acomodadas estuvieron por encima de las medidas estándares para peso y estatura.

La prueba de "Comparaciones Múltiples" de Duncan no acusó ninguna significancia entre los promedios de los valores para las áreas rurales, pero al compararlos con el grupo urbano, la diferencia fue altamente significativa ( $P < 0.01$ ). Los promedios y las desviaciones estándar se dan a conocer, ya tabulados, en el cuadro N° 2.

### B. Hallazgos bioquímicos.

#### 1. *Eliminación urinaria de nitrógeno total, nitrógeno ureico y creatinina.*

La excreción urinaria de estos catabolitos presentó amplias fluctuaciones en cada uno de los grupos. Las concentraciones de nitrógeno total y de nitrógeno ureico fueron esencialmente las mismas entre los grupos de pre-escolares y escolares de las regiones rurales. El análisis de variancia demostró que la localidad era un factor significativo ( $P < 0.01$ ). Los grupos pre-escolares y escolares de las áreas rurales no difirieron entre sí estadísticamente, pero al compararlos con los grupos urbanos las diferencias fueron estadísticamente significativas ( $P < 0.01$ ).

La eliminación de creatinina de los niños pre-escolares de la comunidad en que se desarrolla el programa de mejoramiento sanitario (Santa María Cauqué), expresada por 100 ml.

de orina, resultó intermedia entre la del grupo pre-escolar urbano y las de los pre-escolares de las otras dos áreas rurales ( $P < 0.01$ ). Todos los grupos de escolares rurales difirieron estadísticamente del grupo escolar urbano. El sexo mostró efecto significativo como fuente de variación ( $P < 0.01$ ) (Cuadro N° 3). Los promedios y las desviaciones estándar han sido recopilados en el cuadro N° 2.

## 2. *Nitrógeno ureico como porcentaje del nitrógeno total.*

Los promedios y las desviaciones estándar se resumen en el cuadro N° 2, mientras que la gráfica 5 muestra los valores individuales de la eliminación de nitrógeno expresados como porcentajes del nitrógeno urinario total. Cada localidad se compara con el grupo urbano para ilustrar la diferencia entre los grupos.

Al expresar la eliminación de nitrógeno ureico como porcentaje del nitrógeno urinario total, se obtuvieron los siguientes resultados para los grupos de pre-escolares: en Santa María Cauqué, el pueblo sujeto al programa de mejoramiento ambiental, y en Santa Catarina Barahona, comunidad donde se desarrolla el programa nutricional, éstos demostraron ser estadísticamente superiores ( $P < 0.01$ ) a los de la comunidad testigo; las tres localidades rurales, sin embargo, difirieron estadísticamente del grupo urbano ( $P < 0.01$ ). El análisis de variancia reveló que las localidades, el sexo en cada localidad, el sexo, y el sexo contra localidad tuvieron un efecto significativo ( $P < 0.01$ ) sobre la población pre-escolar (cuadro N° 3). Los tres grupos de escolares rurales fueron inferiores al grupo escolar urbano, pero las diferencias demostraron ser muy pequeñas. De las fuentes de variación, el sexo y el sexo versus localidad revelaron un efecto significativo en los grupos de escolares ( $P < 0.05$  y  $P < 0.01$ ).

## 3. *Eliminación de nitrógeno ureico por miligramo de creatinina.*

Al expresar la excreción de nitrógeno ureico por unidad de creatinina se obtuvo una diferencia significativa entre los grupos rurales y urbanos, pero esto no sucedió al comparar los grupos rurales entre sí. Los promedios y las desviaciones estándar se suman en el cuadro N° 2. En la gráfica 6 se ilustran, asimismo, los valores individuales para cada grupo, comparados a su vez con el grupo urbano, notándose que a medida que la edad aumenta, las diferencias decrecen.

#### 4. *Eliminación de nitrógeno ureico por miligramo de creatinina, multiplicado por la estatura.*

El índice que se obtuvo al dividir los miligramos de nitrógeno ureico entre los miligramos de creatinina se multiplicó por la talla del niño en centímetros, basándose en la premisa de que estas dos variantes pueden ser influenciadas por la ingesta proteica en la misma dirección. La gráfica 7 ilustra las diferencias individuales resultantes de la comparación de los tres grupos rurales con el urbano, y en el cuadro N° 2 se muestran los promedios y las desviaciones estándar. Las localidades resultaron estadísticamente significativas ( $P < 0.01$ ) como fuente de variación, tanto en los grupos de escolares como en los de pre-escolares. Los grupos rurales fueron estadísticamente inferiores al urbano ( $P < 0.01$ ), sin presentar diferencias entre sí.

### INTERPRETACION DE RESULTADOS

#### A. **Hallazgos antropométricos.**

Las medidas antropométricas indicaron retardo de crecimiento en cuanto a talla y peso de los niños del área rural en contraste con las medidas correspondientes a los grupos urbanos. El promedio de edad de los pre-escolares de la zona urbana fue seis meses mayor (promedio de 5.5 años) que el correspondiente a los pre-escolares de las áreas rurales. Esta diferencia, que podría magnificar la desigualdad entre los grupos, no se consideró de importancia, ya que la diferencia de magnitud similar que se halló a este respecto entre los pre-escolares de Santa Catarina Barahona (promedio de 5.00 años) y Santa María Cauqué (promedio de 4.5 años) no se manifestó por diferencias significativas ni en peso ni en estatura. La evidencia de las malas condiciones económicas que prevalecen en las zonas rurales, y la ingesta proteica deficiente bastan para explicar el retardo en desarrollo físico que se constató en este estudio. Los pesos y estaturas del grupo urbano constituyen prueba favorable de una nutrición adecuada, como era de esperar a juzgar por las características socioeconómicas y dietéticas de grupos urbanos similares.

## B. Hallazgos bioquímicos.

La eliminación urinaria de nitrógeno ureico depende, en gran parte, de la ingesta proteica. En adultos sanos la cantidad de nitrógeno ingerido es equivalente a la cantidad eliminada, y los niños, durante los períodos de crecimiento, se encuentran en balance positivo. En el presente estudio se eliminó el efecto de la ingesta inmediata de nitrógeno sobre la excreción urinaria de nitrógeno, ya que los niños se encontraban en condiciones basales, y la orina acumulada durante la noche fue descartada. La cantidad de creatinina eliminada varía poco de uno a otro día, y relativamente no es influenciada por la ingesta, ya que está determinada principalmente por la masa muscular.

Las excreciones urinarias de nitrógeno total, nitrógeno ureico y creatinina, expresadas por unidad de volumen, son difíciles de interpretar porque las afecta el volumen de agua eliminada y la cantidad del catabolito. Sin embargo, las diferencias tan marcadas que se obtuvieron entre los grupos urbanos y rurales sugieren que esta medida es un índice sencillo para distinguir a grupos de población con ingestas proteicas diferentes.

Cuando la ingesta es rica en proteínas el nitrógeno ureico representa del 80 al 90% del nitrógeno urinario total, pero bajo ingestas proteicas restringidas esta relación puede descender hasta a menos del 60% del nitrógeno urinario total (23). De acuerdo con Platt (10), estos catabolitos así relacionados reflejan el metabolismo proteico del organismo. Los resultados diferenciaron estadísticamente ( $P < 0.01$ ) a las poblaciones pre-escolares. La comunidad testigo presentó un promedio de 60% de eliminación de nitrógeno ureico; las dos localidades rurales restantes, un promedio de alrededor de 70%, y las urbanas, de 82%. La variabilidad de eliminación de estos catabolitos, expresada por unidad de volumen de orina, decreció al expresarlas en términos de proporción. Los promedios de los grupos escolares de las zonas rurales no difirieron entre sí estadísticamente.

Ya que las diferencias determinadas por este índice entre los grupos de pre-escolares no se obtuvieron entre los escolares, es posible especular sobre las causas responsables de este resultado como sigue: 1) al llegar a la edad escolar en los niños rurales ocurre una disminución relativa de los requere-

rimientos nutricionales debido a la reducción del peso y de la talla; 2) a medida que el niño avanza en edad escolar hay un aumento relativo de la cantidad de la ingesta. Lo expuesto anteriormente indica que el nitrógeno ureico, expresado como porcentaje del nitrógeno total en una muestra de orina recolectada de individuos en ayuno, promete ser un buen índice del estado nutricional proteico.

Al revisar esta guía ( $\frac{\text{nitrógeno ureico} \times 100}{\text{nitrógeno total}}$ ) se puede notar que el denominador incluye el numerador, de modo que la relación entre la eliminación de urea y la de creatinina, que es relativamente independiente de la dieta y directamente proporcional a la masa muscular, posiblemente rendiría un mejor índice. Como lo muestra el cuadro N° 2, las cifras para las localidades rurales son aproximadamente la mitad de las de los grupos urbanos, rindiendo un margen amplio para diferenciar a estas poblaciones. Sin embargo, este índice (nitrógeno ureico/creatinina) no estableció ninguna diferencia significativa entre los grupos rurales. Es preciso, pues, aplicarlo en estudios de grupos de población bajo condiciones controladas con el fin de evaluar mejor su sensibilidad.

Este índice no mejoró al multiplicarlo por la talla en centímetros; no obstante, el nuevo índice resultante de esta operación podría ser útil, ya que, como se mencionó, ambas medidas están influenciadas por el estado proteico de los individuos en la misma dirección. Sabiendo que los factores genéticos contribuyen a determinar la estatura de los grupos de población, la aplicación de este índice combinado debe limitarse a estudios en los que no existan diferencias raciales. Este es el caso, por ejemplo, de las observaciones longitudinales en un solo grupo de niños cuyo fin es evaluar los efectos de un programa de suplementación nutricional. Cualquier efecto que la mejor nutrición tuviera sobre la estatura de los sujetos magnificaría las diferencias y añadiría sensibilidad a la prueba.

## RESUMEN

El propósito de este trabajo fue someter a prueba algunas determinaciones bioquímicas de compuestos nitrogenados de la orina como indicadores del estado nutricional proteico de los niños. Esta técnica se basa en el hecho de que en condiciones de ayuno la urea urinaria refleja la magnitud de las

reservas metabólicas nitrogenadas, eliminándose más urea cuando estas reservas son altas, y menos cuando están limitadas.

Se llevó a cabo un estudio comparativo en 160 niños de tres aldeas de condiciones económicas bajas, y en 53 niños de familias de amplios ingresos del área urbana. Se estudiaron por separado grupos de niños pre-escolares (de 2 a 6 años) y escolares (de 7 a 14 años). Una de las comunidades rurales había estado bajo un programa de mejoramiento sanitario; otra, sometida a un programa intensivo de educación nutricional y de suplementación de alimentos, y la tercera, que, por ser el pueblo testigo, no estaba sujeta a ningún programa. Estos proyectos se habían llevado a cabo por el término de más de un año.

Los pesos y las tallas de los grupos urbanos fueron significativamente más elevados que los de los grupos de las zonas rurales. La eliminación urinaria de nitrógeno total, nitrógeno ureico y creatinina se midió en muestras recolectadas bajo condiciones de ayuno. Los niños pertenecientes a las familias económicamente privilegiadas eliminaron estos catabolitos en cantidades significativamente mayores que los niños de las áreas campesinas. Los índices más sensibles se obtuvieron al expresar la excreción de urea como porcentaje del nitrógeno ureico total o al relacionarla con la eliminación de creatinina.

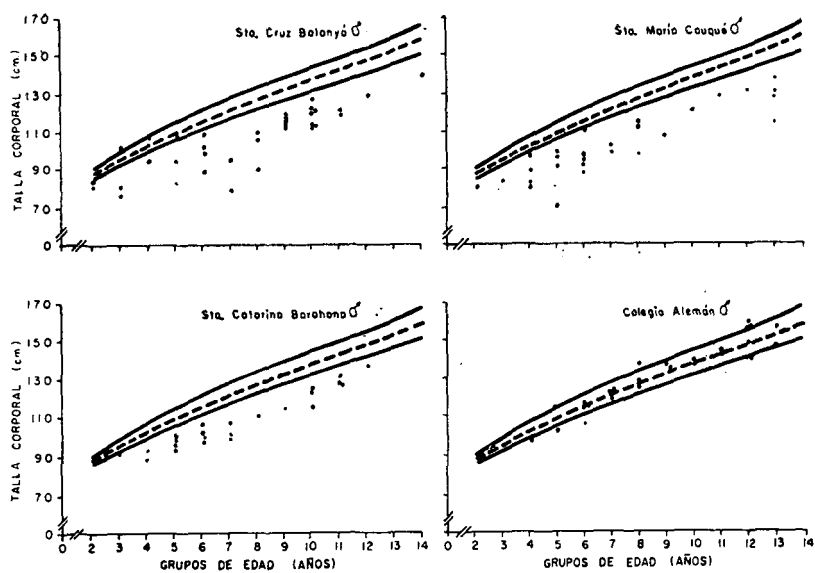
## SUMMARY

Certain biochemical determinations of urine nitrogen compounds as indicatorse of the protein nutritional status of children were investigated. This technique is based on the fact that under fasting conditions, urinary urea reflects the size of the metabolic nitrogen pool so that more urea will be excreted when the nitrogen reserves are high and less when they are depleted.

A comparative study was carried out in 160 children from three low-income rural communities and 53 children living in a high-income urban area. They were studied in two separate groups: pre-school (2 to 6 years) and school-age (7 to 14 years).

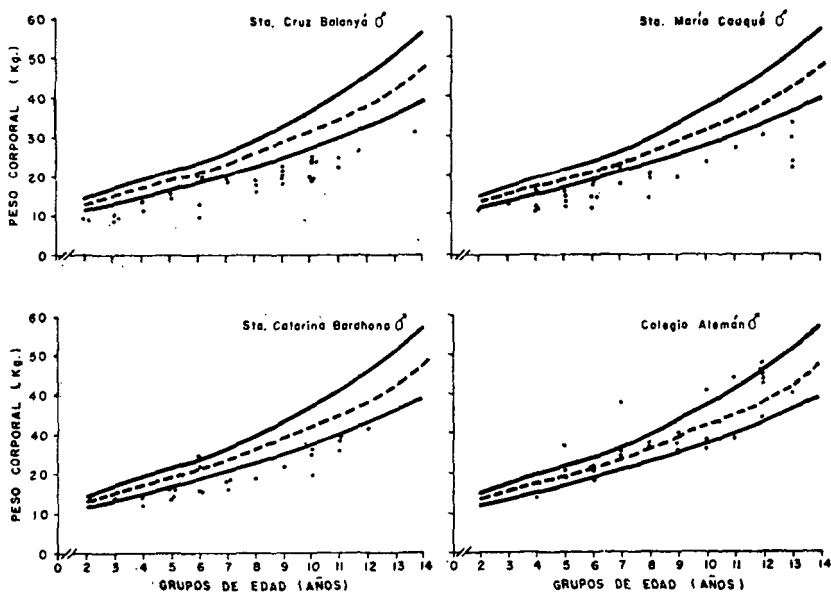
The heights and weights of the urban groups were significantly higher than those of the rural groups. The urinary

excretion of total nitrogen, urea nitrogen and creatinine was measured in samples collected under fasting conditions. Children from high-income, urban families, excreted these catabolites in quantities significantly higher than the children in the rural areas. The most sensitive indices were obtained when urea excretion was expressed as percentage of the total urinary nitrogen or when it was related to the excretion of creatinine.



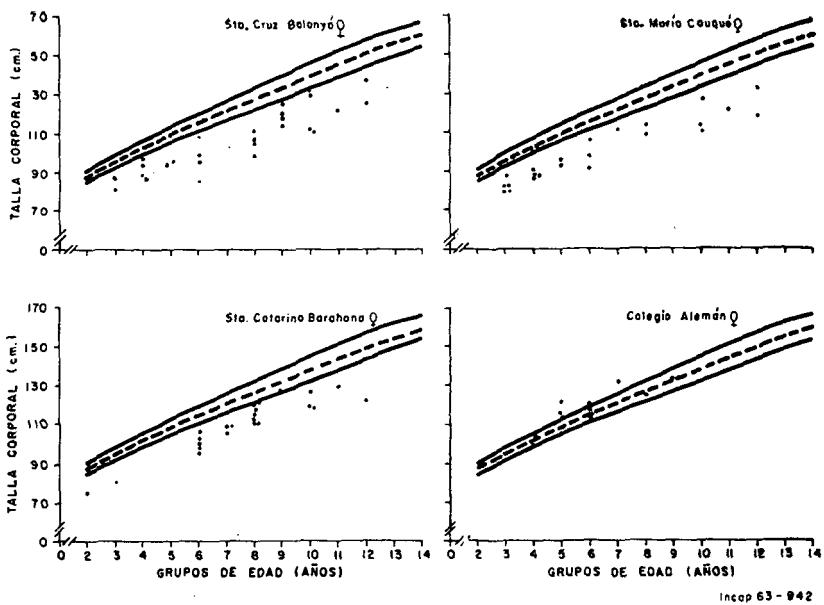
Incap 63-938

Fig. 1.—Tallas corporales de niños investigados en tres comunidades rurales y en un grupo urbano de Guatemala, América Central. Las tallas individuales se comparan con los estándares adoptados por el INCAP (22). Las líneas sólidas y las punteadas representan las desviaciones estándar y los promedios, respectivamente.



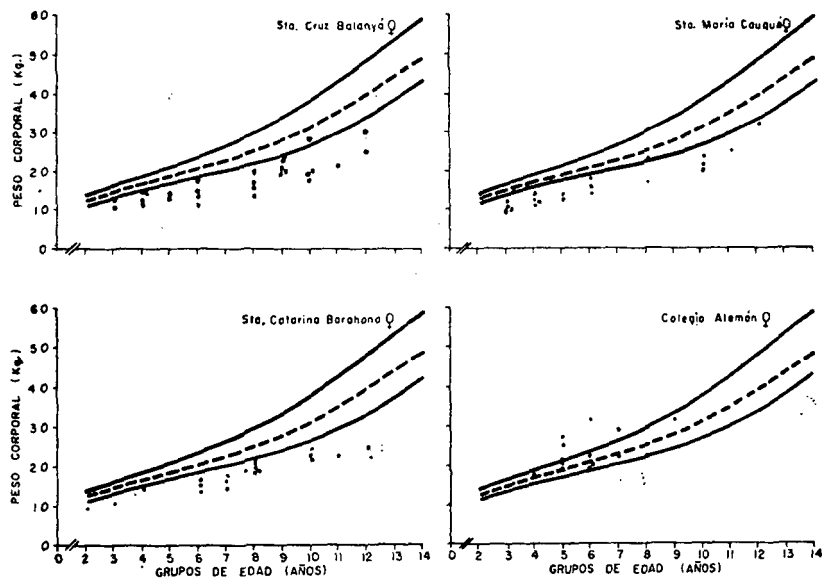
Incap 63-941

Fig. 2.—Pesos corporales de niños investigados en tres comunidades rurales y en un grupo urbano de Guatemala, América Central. Los pesos individuales se comparan con los estándares adoptados por el INCAP (22). Las líneas sólidas y las punteadas representan los percentiles y los promedios, respectivamente.



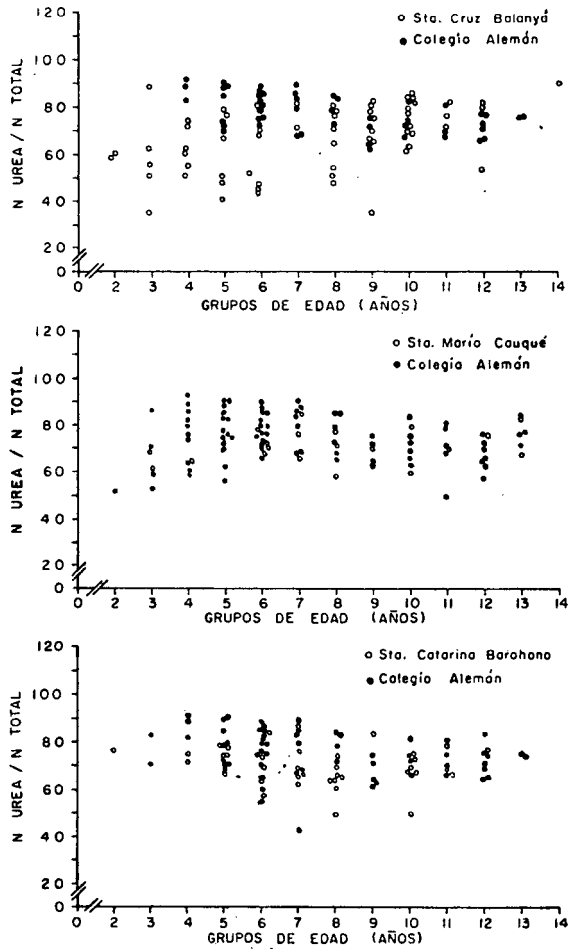
Incap 63-942

Fig. 3.—Tallas corporales de niñas investigadas en tres comunidades rurales y en un grupo urbano de Guatemala, América Central. Las tallas individuales se comparan con los estándares adoptados por el INCAP (22). Las líneas sólidas y las punteadas representan las desviaciones estándar y los promedios, respectivamente.



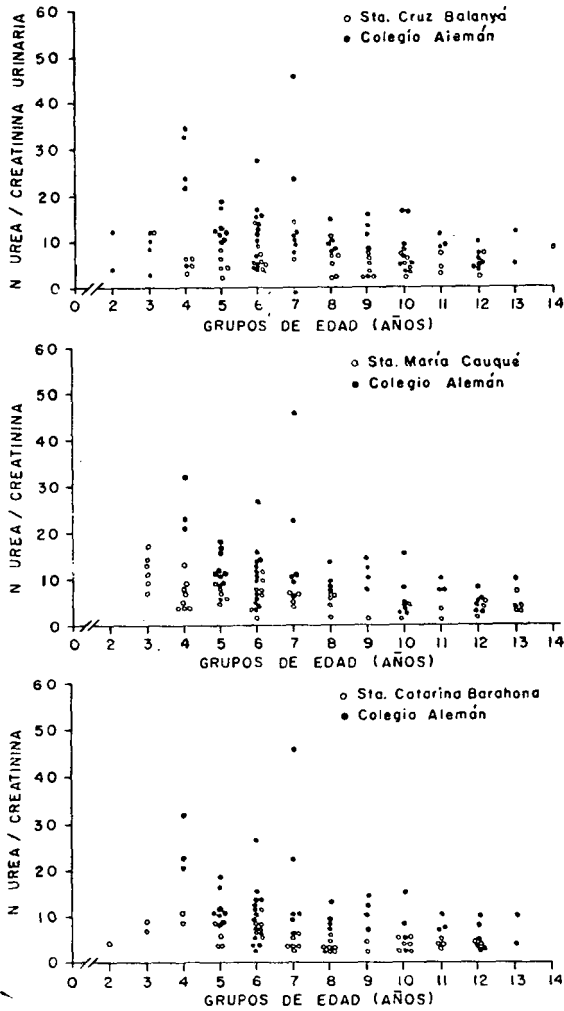
Incap 63-939

Fig. 4.—Pesos corporales de niñas investigadas en tres comunidades rurales y en un grupo urbano de Guatemala, América Central. Los pesos individuales se comparan con los estándares adoptados por el INCAP (22). Las líneas sólidas y las punteadas representan los percentilos y los promedios, respectivamente.



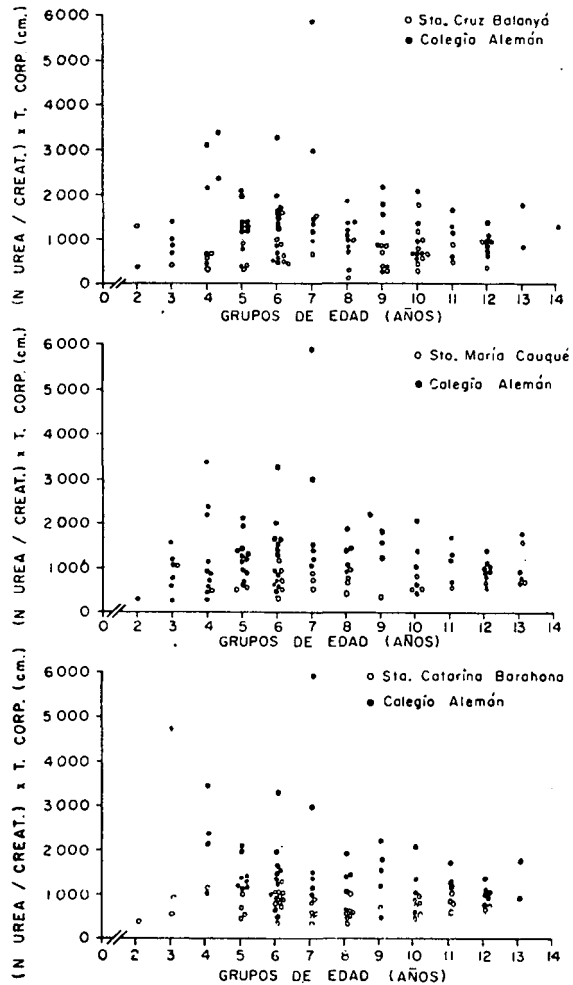
Incap 63-944

Fig. 5.—Excreción de nitrógeno ureico, expresado como porcentaje en nitrógeno total, en muestras de orina obtenidas de sujetos de tres comunidades rurales y de un grupo urbano de Guatemala, América Central. Los círculos representan los valores individuales de las tres comunidades rurales, en contraste con los correspondientes al grupo urbano, los cuales están representados por puntos negros.



Incap 63-943

Fig. 6.—Excreción de nitrógeno ureico, en relación con la creatinina, en muestras de orina obtenidas de sujetos de tres comunidades rurales y de un grupo urbano de Guatemala, América Central. Los círculos representan los valores individuales de las tres comunidades rurales, en contraste con los correspondientes al grupo urbano, los cuales están representados por puntos negros.



Incap 63-940

Fig. 7.—Relación del nitrógeno ureico a la creatinina, multiplicada por la talla, en sujetos de tres comunidades rurales y de un grupo urbano de Guatemala, América Central. Los círculos representan los valores individuales de las tres comunidades rurales, en contraste con los correspondientes al grupo urbano, los cuales están representados por puntos negros.

CUADRO Nº 1

DISTRIBUCION DE LOS GRUPOS POR EDAD Y SEXO

Edad (años)	SANTA CRUZ BALANYA		SANTA MARIA CAUQUE		SANTA CATARINA BARAHONA		COLEGIO ALEMAN		Total
	masc.	fem.	masc.	fem.	masc.	fem.	masc.	fem.	
2-6	12	14	14	15	7	11	12	10	95
7-14	16	21	9	14	16	12	5	25	118
Total	28	35	23	29	23	23	17	35	213

CUADRO N° 2

PESO CORPORAL, TALLA Y EXCRECION URINARIA DE ALGUNOS CATABOLITOS NITROGENADOS DE NIÑOS  
BAJO ESTADOS NUTRICIONALES DIFERENTES

		NIÑOS PRE-ESCOLARES				NIÑOS ESCOLARES			
		Loc. I	Loc. II	Loc. III	Loc. IV	Loc. I	Loc. II	Loc. III	Loc. IV
Peso corporal (kg.) .....	$\bar{X}$	13.32	13.14	14.82	21.10	21.68	23.69	21.80	32.64
	D. E.	3.30	2.37	2.57	3.98	3.83	6.00	4.30	8.45
Talla (cm.) .....	$\bar{X}$	94.80	89.82	96.40	112.81	115.67	117.18	118.61	136.52
	D. E.	10.48	8.65	8.41	6.36	12.47	10.67	9.03	11.81
Mg. N ureico/100 ml. de orina .....	$\bar{X}$	178.72	250.78	168.61	645.22	237.50	218.95	224.81	508.06
	D. E.	114.72	175.10	130.93	427.87	148.3	119.7	123.75	332.90
Mg. N total/100 ml. de orina .....	$\bar{X}$	313.14	362.74	231.86	775.86	318.94	297.09	316.66	683.00
	D. E.	198.30	263.76	184.56	495.35	180.84	157.96	157.91	458.83
Mg. creatinina/100 ml de orina .....	$\bar{X}$	24.23	30.96	19.73	46.10	40.88	39.47	37.49	52.14
	D. E.	20.24	21.48	14.27	29.85	35.14	23.08	20.14	40.60
N ureico $\times$ 100/N total .....	$\bar{X}$	60.01	70.79	72.87	82.86	72.53	70.10	69.39	75.33
	D. E.	13.31	10.01	9.58	6.80	12.11	9.81	10.04	7.36
N ureico $\div$ creatinina .....	$\bar{X}$	9.04	9.15	8.90	15.27	6.96	6.32	6.05	12.03
	D. E.	6.31	6.14	2.46	6.91	3.49	1.84	1.26	8.04
(N ureico $\div$ creatinina) $\times$ cm. talla ...	$\bar{X}$	850.93	813.50	861.19	1699.13	800.73	724.79	716.60	1598.28
	D. E.	573.88	309.65	255.66	716.33	356.01	200.15	155.23	970.21

Loc. I = Santa Cruz Balanyá.

Loc. II = Santa María Cauqué.

Loc. III = Santa Catarina Barahona.

Loc. IV = Colegio Alemán.

D. E. = Desviación estándar.

CUADRO Nº 3

ANALISIS DE VARIANCIA

Cuadrados medios

Variación	Grados de libertad	Peso corporal kg.	Talla cm.	N ureico mg	N total mg	N ureico %	Creatinina mg	mg. N ureico	mg. N ureico
								mg. creat.	mg. creat.
<b>NIÑOS PRE-ESCOLARES</b>									
Localidades	3	326.97**	2.356.7**	3167528**	1271672**	2099.4**	2823.1**	218.52**	4182927**
Sexo en cada localidad	4	4.93	47.48	43504	58134	639.0**	733.2	33.12	250495
Sexo	1	0.15	48.48	12946	19622	1219.3**	1415.3	109.76*	848723
Sexo contra localidad	3	6.53	47.15	53690	70971	444.2**	505.8	7.58	51.085
Error experimental	87	9.81	77.09	59189	96900	82.9	487.2	26.97	250617
<b>NIÑOS ESCOLARES</b>									
Localidades	3	823.97**	2772.71**	568364**	998060**	202.45	1269.6	226.49**	5190049**
Sexo en cada localidad	4	97.68	215.54	74741	122744	427.13	2286.6	10.41	64079
Sexo	1	516.25	89.47	210902	371180	572.87*	8158.7**	29.79	227048
Sexo contra localidad	3	96.11	256.62	29393	40335	378.54**	329.2	4.08	9863
Error experimental	115	31.57	122.26	40176	71950	92.34	757.2	21.41	300957

\* P < 0.05

\*\* P < 0.01

## BIBLIOGRAFIA

- (1) National Research Council.—Nutrition Surveys: their technique and value, Washington, 1949, Bull. National Research Council No. 117.
- (2) Scrimshaw, N. S.; Guzmán, M. A., y Méndez de la Vega, J.—The interpretation of human serum protein values in Central America and Panama. *Am. J. Trop. Med.* 31: 163 (1951).
- (3) McCance, R. A.; Widdowson, E. M., y Hutchinson, A. O.—Effect of under-nutrition and alterations in diet on the cholinesterase activity of serum. *Nature* 161: 56 (1948).
- (4) Arroyave, G.; Feldman, R., y Scrimshaw, N. S.—Serum cholinesterase levels of Central American children in relation to nutritional status. *Am. J. Clin. Nutrition* 6: 164 (1958).
- (5) Albanese, A. A.; Orto, L. A., y Zavattaro, D. N.—Biochemical significance of plasma amino nitrogen in man with a comparison of other criteria of protein metabolism. *Metabolism* 7: 256 (1958).
- (6) Arroyave, G., y Arroyave, C. M. de.—El uso, de períodos cortos de recolección de orina en la estimación de la excreción diaria de creatinina. *Arch. Venez. Nutr. Caracas, Venezuela* 12: 259 (1962).
- (7) Allison, J. B., y Wannemacher, R. W., Jr.—Repletion of depleted protein reserves in animals. En: *Amino Acid Malnutrition*, ed. W. H. Cole, New Brunswick, New Jersey, Rutgers University Press, 1957, p. 1.
- (8) Platt, B. S.—Nitrogen metabolism in malnourished infants and children. En: *Malnutrition in African Mothers, Infants and Young Children*. Report of the Second Inter-African Conference on Nutrition held under the auspices of the Commission for Technical Co-operation in Africa South of the Sahara (C.C.T.A.) at Fajarda, Cambia 19th-27th November, 1952. London, Her Majesty's Stationery Office, 1954, p. 153.
- (9) Platt, B. S.—Malnutrition and the pathogenesis of disease. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. & Hyg.* 52: 189 (1958).
- (10) Platt, B. S., y Heard, C. R. C.—Biochemical evidences of protein malnutrition. *Proc. Nutrition Soc.* 17: ii (1958).
- (11) Béhar, M.; Arroyave, G.; Flores, M., y Scrimshaw, N. S.—The nutritional status of children of pre-school age in the Guatemalan community of Amatitlán. 2. Comparison of dietary, clinical and biochemical findings. *Brit. J. Nutrition* 14: 217 (1960).

- (12) Flores, M., y Reh, E.—Estudios de hábitos dietéticos en poblaciones de Guatemala. IV. Santa María Cauqué. Suplemento N<sup>o</sup> 2 del Boletín de la Oficina Sanitaria Panamericana, Publicaciones Científicas del Instituto de Nutrición de Centro-América y Panamá, 1955, p. 163.
- (13) Flores, M.; Flores, Z., y Meneses, B.—Estudios de hábitos dietéticos en poblaciones de Guatemala. IX. Santa Catarina Barahona. Arch. Venez. Nutr. Caracas, Venezuela 8: 57 (1957).
- (14) Bressani, R.; Elías, L. G.; Aguirre, A., y Scrimshaw, N. S.—All-vegetable protein mixtures for human feeding. III. The development of INCAP Vegetable Mixture Nine. J. Nutrition 74: 201 (1961).
- (15) Instituto de Nutrición de Centro-América y Panamá.—Datos no publicados.
- (16) Flores, M., y García, B.—The nutritional status of children of pre-school age in the Guatemalan community of Amatitlán. 1. Comparison of family and child diets. Brit. J. Nutrition 14: 207 (1960).
- (17) Consolazio, C. F.; Johnson, R. E., y Marek, E.—Metabolic Methods. Clinical Procedures in the Study of Metabolic Functions. St. Louis, The C. V. Mosby Co., 1951, p. 141.
- (18) Koch, F. C., y Hanke, M. E.—Practical Methods in Biochemistry, 5th ed., Baltimore, The Williams and Wilkins Co., 1948, p. 249.
- (19) Clark, L. C., Jr., y Thompson, H. L.—Determination of creatine and creatinine in urine. Anal. Chem. 21: 1218 (1949).
- (20) Snedecor, G. W.—Statistical Methods, 5th ed., Ames, Iowa, The Iowa State College Press, 1957, p. 237.
- (21) Duncan, D. B.—Multiple range and multiple F tests. Biometrics 11: 1 (1955).
- (22) Jackson, R. L., y Kelly, H. G.—Growth charts for use in pediatric practice. J. Pediat. 27: 215 (1945).
- (23) Peters, J. P., y Van Slyke, D. D.—Quantitative Clinical Chemistry. Interpretations, 2nd ed., Baltimore, The Williams and Wilkins Co., 1946, vol. 1, p. 897.



## NUEVAS PUBLICACIONES

### **MANUAL PARA LAS ENCUESTAS ALIMENTARIAS.—Emma Reh. Estudios sobre Nutrición, Nº 18, 1ª edición, Roma, 1962.**

Hemos recibido el atento envío del libro “Manual para las encuestas familiares”, del cual es autora la señorita Emma Reh, y que ha publicado la Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación (F.A.O.).

En la apreciación de la situación de la alimentación en un país la F.A.O. ha subrayado repetidamente “la importancia de las encuestas de consumo familiar de alimentos, que vienen a completar los datos que nos facilitan las Hojas de Balance de Alimentos, aportando una inestimable información que las propias Hojas por sí solas no pueden ofrecer”. para facilitar la realización de encuestas de este tipo, en 1949 ésta publicó el folleto Nº 4, titulado “Encuestas Alimentarias, su técnica e interpretación”, que es de gran utilidad. El presente Manual, en cambio, está especialmente dedicado a las encuestas alimentarias en zonas rurales, señalando W. R. Aykroy “que no basta con determinar los alimentos consumidos, sino que se debe además recoger otros datos del medio en que vive el consumidor para poder mejorar sus prácticas dietéticas”.

Desde hace muchos años hacía notable falta una obra de esta naturaleza, pues permite determinar la situación y seguir la evolución de los problemas de alimentación y realizar comparaciones útiles de las encuestas realizadas en diversas épocas y países en el medio rural.

En este Manual se describe muy clara y detalladamente cada etapa del proceso de una encuesta alimentaria y por ello su consulta es de gran utilidad, dando orientaciones para su correcta realización y previniendo acerca de las múltiples dificultades que se presentan en estas labores.

Por ello es que consideramos que esta obra es indispensable para todos los que se interesan en la alimentación humana y contratulaciones a su autora por su deseo de que todos se beneficien de su experiencia a través de esta útil publicación.

F. V. B.



## INDICE POR SECCIONES

### Volumen XIII - Año 1963

	<b>Pág.</b>
<b>SECCION NACIONAL:</b>	
Sobre el valor nutritivo de plátanos y cambures.—Werner G. Jaffé, José Félix Chávez y Belkis de Koifman ... ..	9
Hojas de Balance de Alimentos. Venezuela, 1958-1960.—Magdalena González S. ... ..	25
Encuesta alimentaria en las poblaciones de Pueblo Nuevo, Buena Vista, Santa Ana y Adícora, de Paraguaná, Estado Falcón, en 1961.—Fermín Vélez Boza ... ..	33
Selenio: elemento controversial en nutrición.—José Félix Chavez	139
<b>SECCION INTERNACIONAL:</b>	
Estudio de hábitos dietéticos en poblaciones de Guatemala. XII. Livingston.—Marina Flores, Berta García y Yolanda Gularte	61
Valores de hierro plasmático en escolares parasitados de la Hoya Amazónica.—Robert B. Bradfield, César Días T. y Carlos Collazos Ch. ... ..	85
Efecto antipelagroideo del "mote" de maíz de trigo.—M. A. Tagle, D. Ballester y G. Donoso ... ..	93
Alteraciones pancreáticas en ratas con deficiencias de proteínas.—Werner G. Jaffé ... ..	175
Estudio de la excreción urinaria de nitrógeno total, nitrógeno ureico y creatinina en niños bajo estados nutricionales diferentes.—Elba Durán Vidaurre y Guillermo Arroyave ... ..	193
<b>NUEVAS PUBLICACIONES:</b>	
Trace elements in human and animal nutrition ... ..	131
Manual para las encuestas alimentarias ... ..	217

El título del trabajo publicado en Archivos Venezolanos de Nutrición, Vol. XIII, Nº 1, "Estudio de hábitos dietéticos en poblaciones de Guatemala. — XI. Livingston", debe leerse como sigue: "Estudio de hábitos dietéticos en poblaciones de Guatemala. — XII. Livingston."