

INFLUENCIA DE LOS ELEMENTOS DIETETICOS SOBRE LA RESISTENCIA DE LAS RATAS ALBINAS A LA TUBERCULOSIS EXPERIMENTAL

I. DEFICIENCIA DE LA VITAMINA A *

Por P. MORALES OTERO, E. KOPPISCH y J. H. AXTMAYER,
De la Escuela de Medicina Tropical de la Universidad de Puerto Rico bajo los auspicios de la Universidad de Columbia.

Una simple ojeada a la literatura médica basta para convencernos de que la privación de la vitamina A en ciertas especies animales las hace más propensas y susceptibles a muchas infecciones. En 1933 Werkman¹ hizo notar la disminución de resistencia al ántrax y al bacilo neumónico administrado *per os* que se manifestaba en las ratas y los conejos cuando se disminuía la vitamina A en su dieta alimenticia. Resultados parecidos observó Lassen² en las ratas afectas de xeroftalmía inoculadas con bacilos paratifoídicos *per os*, y en inyección subcutánea. También Boynton y Bradford³ observaron un aumento en la susceptibilidad a las infecciones con bacilos del grupo *mucosus capsulatus* en animales sometidos a una dieta deficiente en vitamina A, lo cual no era tan notable cuando se les privaba de vitamina D. Hase observado asimismo por Ackert, McIlvaine y Crawford⁴ la escasa resistencia que poseen los pollitos inoculados con la lombriz intestinal *Ascaridia lineata* y por McClung y Winters⁵ el mismo fenómeno en las ratas inoculadas intraperitonealmente con *Salmonella enteritidis* cuando faltaba la vitamina A en todos estos animales. Por otra parte Pritchett⁶ llama la atención hacia el notable fenómeno que se da en los ratones, en los cuales aumenta la resistencia a *B. pestis caviae*, administrado *per os*, si se le añade a la dieta 5 por ciento de mantquilla o aceite de hígado de bacalao.

En vista de estos hechos, hemos creído que sería interesante poder determinar hasta qué punto es la vitamina A un elemento de sostén de la resistencia que poseen las ratas albinas a los bacilos de la tuberculosis de los animales de

* Esta investigación se llevó a cabo con la ayuda y subvención del Departamento de Sanidad Insular de Puerto Rico y de la Institución Rockefeller.

Recibido en redacción el 30 de enero de 1934.

sangre caliente. Hemos escogido estos roedores como animales de experimentación por ser bien conocida su resistencia natural a los bacilos de la tuberculosis de los mamíferos y por lo fácil que resulta privarles de su reserva de vitamina A. La gran resistencia a la tuberculosis humana fué demostrada en el año 1925 por Ornstein y Steinbach⁷; este último⁸ comprobó también en 1929, que dichos roedores conservan una gran resistencia a la tuberculosis humana y bovina, aun cuando se les someta a una dieta de pan y agua exclusivamente, aunque, por otra parte, se hacen más susceptibles a la tuberculosis de las aves.

Utilizamos para nuestra experimentación ratas amamantadas por madres alimentadas con una dieta completa normal. Cuando los animales tenían 28 ó 29 días de nacidos se les separó de las madres poniendo algunos a una dieta que contenía 18 por ciento de caseína purificada, 4 por ciento de la mixtura salina de Osborne y Mendel, 10 por ciento de levadura y 68 por ciento de almidón de maíz, todo ello adicionado de agua destilada. Continuamos administrando esta ración alimenticia hasta que se estacionaba el peso de los animales o empezaba a disminuir, y se notaban los primeros signos de falta de vitamina A. Entonces se separaban algunos animales y se les mantenía con la dieta avitamínica, y al resto se les adicionaba a la alimentación una cantidad fija (0.25 gm.) diaria de guisantes que bastaba para proveerles de una pequeña porción de vitamina A. Las ratas utilizadas como control procedían de la misma crianza que las anteriores y se las mantuvo a ración completa durante todo el tiempo que duró la observación.

Las familias de bacilos utilizadas procedían de familias patógenas bien determinadas: humana H37, bovina de "Ravenel" y aviaria de "Trudeau".

Separamos los animales en tres grupos principales y varios subgrupos. Al grupo I se le inoculó con el bacilo de tuberculosis humana, al II, bovina y al III aviaria. Véanse a continuación los resultados de los experimentos en detalle.

GRUPO I. (Inoculación con el bacilo de tuberculosis humana.)

- A. Siete ratas. Privación vitamínica absoluta. Inoculación por vía bucal con dosis del 1 a 8 gm. Vivieron de 15 a 33 días; término medio: 23 días con 58 centésimas. La autopsia no demostró signos de tuberculosis.

- B. Once ratas. Privación vitamínica absoluta. Inoculación intraperitoneal. A siete ratas se les inoculó 1 mgm. diario por cabeza y a las cuatro siguientes, 2, 3, 5 y 6 mgms. a cada una. Vivieron de 1 a 57 días después de inoculadas; 22 días y 2 décimas por término medio. El examen anatomopatológico no reveló signo alguno de tuberculosis.
- C. Cinco ratas. Privación vitamínica parcial. Inoculación intraperitoneal con 1 mgm. de bacilos. Vivieron estos roedores de 21 a 42 días; 37 días por término medio, después de inoculados. Tampoco se encontraron signos macroscópicos ni microscópicos de lesiones tuberculosas.
- D. Siete ratas. Dieta normal. Inoculación intraperitoneal. Dosis de inoculación: 1 mgm. Sacrificados los animales después de 50 días de inoculados, todos resultaron negativos de tuberculosis.

GRUPO II. (Inoculación con bacilos de tuberculosis bovina.)

- A. Cuatro ratas. Privación vitamínica absoluta. Inoculación intraperitoneal con 1 mgm. diario. Vivieron de 6 a 12 días después de inoculadas, o sea, un promedio de 8 días y 2 décimas. Durante ese espacio de tiempo no se había desarrollado la enfermedad.
- B. Seis ratas. Privación absoluta de vitamina. Inoculación intraperitoneal de una dosis de 1 mgm. diaria. La muerte ocurrió entre los 14 y los 31 días después de inoculadas: promedio de 20 días. La investigación anatomopatológica no pudo descubrir lesiones evidentes de tuberculosis.
- C. Seis ratas alimentadas con ración completa. Dosis de inoculación intraperitoneal de 1 mgm. diario. A los 49 días se sacrificó a todos los animales y no se encontró en la autopsia signo alguno de tuberculosis.

GRUPO III. (Inoculación con el bacilo de tuberculosis aviaria.)

- A. Ocho ratas. Privación absoluta de vitamina A. Inoculación intraperitoneal con 1 mgm. diario. Murieron al cabo de 10 y 33 días después de la inoculación: promedio de 19 días y 2 décimas. Entre los 8 animalitos, 4 (50 por ciento) manifestaban signos característicos tanto macro como microscópicos de tuberculosis (véase Tabla No. 1) y 3 ratas tenían lesiones caseosas en evolución.
- B. Ocho ratas. Privación vitamínica parcial. Inoculación intraperitoneal de 1 mgm. diario. Una rata murió a los 34 días después de inoculada; a las restantes se las sacrificó a los 54, 55 ó 56 días, y en cuatro, o sea en el 50 por ciento (Tabla II) se encontraron lesiones tuberculosas en el peritoneo.
- C. Ocho ratas alimentadas con ración completa e inoculadas en el peritoneo con 1 mgm. diario. Sacrificadas a los 49 días después de la inoculación (véase Tabla III) vuelven a aparecer lesiones macroscópicas y microscópicas de tuberculosis en el 50 por ciento de las autopsias.

GRUPO IV. Animales de control.

- A cinco ratas se las tuvo a dieta absolutamente carente de vitamina A, pero no se las inoculó, para poder determinar su capacidad vital en estas condiciones. Vivieron de 6 a 24 días, o sea, 16 días y 2 décimas por término medio.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

Como hemos visto, las lesiones tuberculosas aparecieron solamente en las ratas inoculadas con bacilos de la tuberculosis de las aves (Grupo II, A, B y C).

El subgrupo A se componía de 8 ratas sometidas a privación vitamínica absoluta, entre las cuales, cuatro presentaron en la autopsia lesiones tuberculosas en evolución. Estas lesiones consistían en pequeños y discretos tubérculos que se elevaban sobre la superficie del revestimiento peritoneal del bazo, hígado o intestino. No se notaba en dichos tubérculos zona alguna central de caseificación. Todos los animales tuberculizados presentaban en el mesenterio una tumoración considerable compuesta de tubérculos. En una de las ratas esta masa tenía en el centro una gran zona de necrosis caseosa. En otras dos había también focos tempranos de necrosis de la masa mesentérica, pero sin extensión del proceso caseificante.

Grupo III, B. Se compone de 8 ratas sometidas a privación vitamínica parcial, de las cuales 4 se tuberculizaron; tres de ellas presentaban en el peritoneo y en el bazo algunos tubérculos sin caseificar. La otra rata tenía en el *hilus lienis* una pequeña masa compuesta de tubérculos conglomerados sin caseificar. En una de las ratas tuberculizadas había, además de las lesiones del bazo, tubérculos conglomerados en el omento y en el mesenterio, pero sin formar grandes masas como las encontradas en el Grupo III, A.

Grupo III, C. Comprende 8 ratas sometidas a ración completa. Se tuberculizaron 4, dos de las cuales presentaban como única lesión un ganglio linfático abdominal algo inflamado, que había sido parcialmente substituído por masas de células epitelioides. La tercera rata tenía algunos tubérculos sobre el bazo. La cuarta presentaba una extensa zona de reacción en la capa subperitoneal de la pared anterior abdominal, con células epitelioides. Esta lesión pudo ser quizás el sitio donde se practicó la inoculación. Se veían también algunos depósitos de calcio en esta zona, lo cual se observó también en el ganglio abdominal de la otra rata que hemos mencionado arriba.

COMENTARIO

No podemos llegar a ninguna conclusión en los resultados obtenidos con las ratas privadas absolutamente de vitamina

A e inoculadas en el peritoneo con bacilos de la tuberculosis bovina (Grupo II, A), pues solamente sobrevivieron 8 días y 2 décimas, por término medio, después de la inoculación. La experimentación corrobora, no obstante, las observaciones hechas por otros investigadores sobre la gran resistencia que posee la rata albina a la infección tuberculosa humana y bovina, cuya resistencia no parece flaquear con la suspensión de la vitamina A en la dieta.

En lo que se refiere a la inoculación con bacilos de la tuberculosis de las aves, hemos visto que la tuberculización de las ratas ocurre en el 50 por ciento de las inoculadas, estén o no sometidas a una ración completa o deficiente. Esta observación está de acuerdo con otras practicadas anteriormente, sobre todo con las llevadas a cabo por Steinbach⁸ en 1929. Como dato interesante queremos hacer notar que las transformaciones anatomopatológicas encontradas en esta serie de animales, estaban limitadas exclusivamente al peritoneo y a los ganglios abdominales.

Aunque la exclusión de la vitamina A de la dieta no ejerce ninguna influencia demostrable sobre la frecuencia con que se tuberculizan las ratas inoculadas con las diferentes razas de bacilos (humanos, bovinos o aviarios) debe, sin embargo, notarse que existe cierta diferencia entre los procesos tuberculosos por la inoculación de los organismos de las aves a las ratas, cuando éstas están sometidas a una dieta avitamínica. El curso de la enfermedad, cuando la privación es absoluta, es un poco más acelerado, las zonas de tuberculización son positivamente más grandes, y en ambos casos existe por igual la caseificación de los tubérculos (véase Tabla I, Grupo III, A, ratas números 5, 3 y 8).

RESUMEN

1. Se escoge un número de ratas albinas y se someten algunas a una dieta completa, otras a una dieta pobre en vitamina A y a un tercer grupo se le priva en absoluto de ella. Inocúlanselas después, por vía alimenticia o por inyección intraperitoneal, diferentes familias de bacilos tuberculosos: humanos, bovinos o aviarios.

2. No se logró tuberculizar a ninguna de las ratas inoculadas con bacilo bovino o humano no teniendo la menor in-

fluencia la dieta a que estuvieron sometidas ni el método de inoculación empleado.

3. El 50 por ciento de todas las ratas, incluyendo entre ellas las que estaban sometidas a una dieta normal, a las que se inoculó con bacilos de la tuberculosis aviaria, presentó lesiones tuberculosas en el peritoneo o en los ganglios linfáticos abdominales, según pudo observarse en las autopsias practicadas.

4. La evolución del proceso de tuberculosis aviaria parece ser más rápido en las ratas sometidas a una privación absoluta de vitamina A, que las alimentadas con una dieta deficiente o completa. La caseificación se produjo solamente en las ratas privadas totalmente de dicha vitamina.

GRATITUD

Queremos expresar nuestras más cumplidas gracias al Dr. Sigmund L. Wilens, del Departamento de Patología de la Universidad de Columbia, por los varios exámenes postmortem que practicó durante la ausencia de uno de nosotros.

TABLA I

GRUPO III, A

RATAS PRIVADAS DE VITAMINA A, INOCULADAS INTRAPERITONEALMENTE CON BACILOS DE LA TUBERCULOSIS DE LAS AVES

Rata Núm.	Término vital después de la inoculación	Hallazgos de Autopsia
1	33 días.....	No tuberculizada.
2	30 días.....	No tuberculizada.
3	20 días.....	No tuberculizada.
4	20 días.....	No tuberculizada.
5	18 días.....	Tuberculosis del peritoneo y mesenterio con caseificación avanzada.
6	19 días.....	Tuberculosis del peritoneo y mesenterio con caseificación avanzada.
7	10 días.....	Tuberculosis del peritoneo y mesenterio.
8	14 días.....	Tuberculosis del peritoneo y mesenterio con caseificación precoz.

Promedio de vida después de la inoculación—19.2 días.

Porcentaje de infección—50 por ciento.

TABLA II
GRUPO III, B

RATAS SOMETIDAS A PRIVACIÓN PARCIAL DE VITAMINA A,
INOCULADAS INTRAPERITONEALMENTE CON BACILOS
DE LA TUBERCULOSIS DE LAS AVES

Rata Núm.	Término vital después de la inoculación	Hallazgos de Autopsia
1	56 días	No tuberculizada.
2	54 días.....	No tuberculizada.
3	34 días.....	No tuberculizada.
4	54 días.....	No tuberculizada.
5	54 días.....	Tuberculosis de ganglio linfático en la escotadura del bazo.
6	54 días.....	Tuberculosis del peritoneo, omentum y mesenterio.
7	56 días	Tuberculosis del peritoneo.
8	56 días.....	Tuberculosis del peritoneo.

Ratas sacrificadas entre los 54 y los 56 días después de la inoculación;
una murió al cabo de 34 días.

Porcentaje de infección—50 por ciento.

TABLA III
GRUPO III, C

RATAS SOMETIDAS A DIETA COMPLETA, INOCULADAS
INTRAPERITONEALMENTE CON BACILOS DE LA
TUBERCULOSIS DE LAS AVES

Rata Núm.	Hallazgos de Autopsia
1	Tuberculosis de ganglio linfático mesen- térico.
2	Tuberculosis de ganglio linfático en la porta.
3	No tuberculizada.
4	No tuberculizada.
5	No tuberculizada.
6	No tuberculizada.
7	Tuberculosis del peritoneo.
8	Tuberculosis del peritoneo.

Todas las ratas fueron sacrificadas a los 49 días después
de inoculadas.

Porcentaje de infección—50 por ciento.