

Sydney Ringer: Médico de profesión, científico por afición

(Homenaje con motivo del primer centenario
del descubrimiento del suero fisiológico, 1882)

DR. BRUNO GÜNTHER
Universidad de Concepción

Al parecer, en todo el mundo ha pasado totalmente inadvertido el primer centenario de uno de los descubrimientos más trascendentales de la Medicina: el de la acción fisiológica de los componentes salinos de la sangre y la sustitución de ésta por una solución salina artificial, que en la actualidad se conoce como *solución fisiológica*. Este descubrimiento puede rivalizar con el de la 'antibiosis' por Gerhard Domagk (1895-1964) y por Alexander Fleming (1881-1955); el primero de ellos sintetizó el *prontosil*, la primera sulfonamida, y el segundo aisló la *penicilina* a partir del hongo *Penicillium notatum*, que permitieron por primera vez combatir eficazmente a las enfermedades infecciosas.

Casualmente encontré en la colección de apartados del profesor Dr. Alexander Lipschütz*, primer profesor y director del Instituto de Fisiología de la Universidad de Concepción (1926-1936), los trabajos originales de Sydney Ringer (1835-1910) acerca de sus investigaciones sobre la acción

*En Atenea N° 451, 1985, pág. 19, se relata en detalle la historia de esta colección de apartados.

específica de ciertas sales, que se encuentran normalmente en la sangre y en los líquidos orgánicos.

El Dr. Ringer nunca mencionó la razón por la cual se interesó por la composición salina del plasma sanguíneo y por qué razón dedicó parte de su tiempo a la investigación de laboratorio, en consideración a que en aquella época (1882-1883) él era un médico clínico de gran reputación, que atendía una vasta clientela, y que tenía un gran renombre como acucioso semiólogo, poseedor de una sorprendente habilidad diagnóstica. Es probable que su estrecha amistad con químicos y fisiólogos haya facilitado la transición de la Clínica Médica al Laboratorio de Fisiología. Lo único que se sabe con certeza es que utilizó inicialmente sangre desecada de buey, que él diluía en agua destilada, con el fin de preservar así la actividad automática (contracciones rítmicas) del corazón aislado de rana. Una vez que obtuvo registros satisfactorios de la contractilidad miocárdica, intentó reemplazar dicha sangre heteróloga —por el hecho de ser de buey y no de batracio como habría sido lo natural— por agua destilada simplemente o por agua destilada a la cual agregó algunas sales. Esto último lo descubrió por azar, debido a un error de su laborante quien, en vez de agua destilada, entregó al Dr. Ringer una probeta con agua potable, proveniente de la *New River Water Company*. El análisis químico de esta muestra de agua corriente, que a todas luces era inadecuada, demostró la existencia de numerosas sales, las que más tarde Ringer agregó en forma sistemática al agua destilada, hasta descubrir los efectos fisiológicos de las sales de sodio, de potasio y de calcio, principalmente. Todo esto sucedió mucho antes de que se conociera la teoría de la disociación iónica, la que fue formulada en 1889 por el químico sueco Svante Arrhenius (1859-1927).

En forma sucinta nos referiremos a la vida y a la obra del Dr. Sydney Ringer, así como al significado biológico y médico que tiene el 'suero fisiológico' descubierto por él. La importancia de la terapia hidrosalina (Medicina, Cirugía y Pediatría) se analizará conjuntamente con hacer hincapié en la eficacia de la administración de soluciones fisiológicas en el cólera, una enfermedad de altísima mortalidad, la que se debe exclusivamente a un trastorno del equilibrio hidrosalino. *Last but not least*, nos referiremos al significado paleobiológico de la solución salina, por cuanto ella es un remanente fósil de los mares de la época precámbrica, en los cuales se originó la vida sobre la tierra (biopoyesis). Todos los organismos conservan en forma invariable la composición hidrosalina de su 'medio interior' y esto en el transcurso de muchos millones de años que ha durado la evolución de los seres vivos sobre la tierra.



Fig. 1. *Retrato del Dr. Sydney Ringer (1835-1910). Gentileza de la Wellcome Institute Library, London, Inglaterra.*

BREVE RESEÑA DE SU VIDA

Sydney Ringer nació en Norwich (Inglaterra) en 1835, como segundo hijo del matrimonio de John Manship Ringer, de profesión comerciante mayorista de abarrotes, y de su madre Harriet. Sus dos hermanos, John Melancthon y Frederick hicieron fortuna en el Lejano Oriente; uno en Shangai y el otro en Nagasaki, siendo el segundo de ellos apodado el 'rey de Nagasaki', debido a la gran fortuna y al prestigio alcanzado en todo el Oriente. El padre falleció cuando los niños eran muy pequeños, dejándolos en malas condiciones económicas. La madre, Harriet, debe de haber sido una mujer extraordinaria, de carácter muy fuerte, de gran austeridad. Se dice que su hijo Sydney heredó de ella una personalidad semejante, caracterizada por una fuerte tendencia al puritanismo y al no-conformismo.

Ringer asistió como alumno a una escuela en Norwich, su ciudad natal, siendo sus maestros Mr. Brooke, y más tarde el Dr. Brewer, autor de un texto titulado *Guide to Science (Guía hacia la Ciencia)*. Este último profesor tenía la costumbre de premiar a los alumnos con un penique por cada pregunta directamente relacionada con las Ciencias; empero, tuvo que anular su generosa oferta, porque el pequeño Ringer formuló tal cantidad de preguntas, que el maestro no pudo cumplir con su promesa. Esta anécdota ilustra el hecho que desde niño el joven Ringer poseía una notable agilidad mental y una gran imaginación.

El 25 de septiembre de 1853 —a la edad de 17 años— ingresó el joven Ringer al hospital de Norfolk y Norwich, quedando bajo la tutela de B.H. Norgate, ya que era costumbre en aquella época tener un tutor cuando alguien deseaba estudiar Medicina. Sus estudios de Medicina pudo realizarlos gracias a la oportuna ayuda económica de un pariente cercano, Mr. Samuel Browne. En septiembre de 1854 ingresó Ringer a la Facultad de Medicina del University College en Londres, quedando asociado por toda su vida a dicha institución.

Ringer era un hombre física y mentalmente vigoroso, de movimientos vivaces y nerviosos, de carácter fuerte, en cierta forma autoritario, a pesar de su timidez. Acostumbraba repetir una misma sentencia; así por ejemplo, todas las mañanas saludaba a sus colegas diciendo tres veces: *Good morning*. Su figura era inhiesta y aparentemente algo rígida. Era su costumbre ir a pie al hospital, llevando puesto un sombrero de seda y portando siempre —como buen londinense— un gran paraguas. No obstante, era difícil conversar con él, porque no le gustaba comentar banalidades, siendo en general muy reservado. Jamás frecuentó la sociedad de su tiempo, ni pertenecía a algunos de los célebres clubes londinenses. Siempre llevó una

vida muy simple y austera, vivió en la misma casa, y frecuentó a un círculo muy reducido de amigos íntimos. Consideraba que había cumplido con su deber cuando podía ayudar a los más necesitados, manteniendo y acrecentando así la larga tradición médica del hospital asociado al University College. Nunca viajó fuera de Inglaterra. Era muy puntual para todos sus compromisos, cualidad que él consideraba como *la politesse des rois* (la cortesía de los reyes); decía que así economizaba él su tiempo y no lo hacía perder a los demás. Una de sus máximas era: "Acostarse temprano y levantarse también temprano". Por este motivo se levantaba antes de las 8 A.M. y se dormía por lo general antes de las 10 P.M. Además de su labor clínica, particular y hospitalaria, dedicaba alrededor de dos horas al día a sus trabajos de investigación en el Laboratorio de Fisiología. El tiempo libre lo dedicaba a su familia, a asistir a conciertos, y a visitar galerías de arte. El trabajo en la campiña le encantaba, pues poseía una pequeña parcela en Yorkshire, donde sus vecinos lo conocían simplemente como Mister Ringer, por cuanto dicha comunidad ignoraba sus méritos como clínico y como investigador prominente.

Ringer contrajo matrimonio con Ann, la hija de Henry Darley, de Aldby Park, cerca de York. La esposa era de carácter noble, afectuoso y simpático; además, no ambicionaba honores ni riquezas. La hija mayor de este matrimonio Annie, durante la celebración de su séptimo cumpleaños aspiró —accidentalmente— el carozo de una ciruela, lo que le causó una muerte súbita por asfixia. Esta tragedia familiar afectó muchísimo al matrimonio Ringer. En la tumba de la hija colocaron un sencillo crucifijo de mármol en el que podía leerse: "Annie Ringer, nacida el 13 de julio, 1868. Fallecida el 13 de julio, 1875. Benditos sean los de corazón puro". En memoria de su hija el matrimonio Ringer restauró una antigua iglesia normanda —que data de 654 d.C.— y que se encuentra en Lavingham, en las cercanías del hogar de los Ringer. La costosa restauración de la cripta-iglesia tuvo por resultado que ella es —sin lugar a dudas— una de las más bellas iglesias antiguas de Europa, en cuyo altar se puede leer: "esta iglesia fue restaurada para la gloria de Dios y en memoria de Annie Ringer por su padre y su madre. MDCCCLXXIX".

En el ocaso de su vida Ringer tuvo un muy escaso número de amigos íntimos, entre los que debemos mencionar a sus colegas Foster y Osler.

En la pequeña aldea de Lavingham, en Yorkshire, en la cercanía de la iglesia que él y su esposa ayudaron a embellecer, transcurrieron sus últimos años, siendo sepultado en el cementerio vecino a la iglesia, que él adoraba con devoción. Los últimos años de su vida fueron entristecidos por la muerte de su esposa a consecuencia de un accidente automovilístico. También lo

afectó profundamente la creencia que su labor acerca del efecto fisiológico de las sales, era irrelevante. Se consolaba estudiando materias de índole filosófica.

Falleció el día 14 de octubre de 1910, a consecuencia de una hemorragia cerebral, habiendo sufrido un ataque similar —pero menos severo— diez días antes de su muerte; en esa ocasión expresó a su amigo Sir John Rose Bradford que él deseaba morir. Fue sepultado en el pequeño cementerio de la hermosa iglesia de estilo normando, que quedaba frente a su hogar en Lastingham (Yorkshire). Como ciudadano meticuloso Sydney Ringer había hecho preparar el sepulcro antes de morir, dejando sólo en blanco la fecha de su muerte.

EL UNIVERSITY COLLEGE DE LONDRES

Esta institución a la que por vida estuvo asociado el Dr. Sydney Ringer, se creó en 1815, años antes de que se fundara el hospital asociado. Esta secuencia es poco usual, porque habitualmente se organiza primeramente el hospital clínico, y después se ponen en marcha los institutos básicos correspondientes.

En aquellos tiempos estudiar en una de las universidades tradicionales era tan oneroso, que sólo las clases adineradas podían sufragar los gastos que demandaban los estudios universitarios. Además, se exigía en dichas universidades una condición *sine qua non*, en el sentido de que los estudiantes y sus familiares debían ser miembros de la Iglesia de Inglaterra (Church of England) y por estas razones eran excluidos de las universidades tradicionales los judíos, los católicos, los protestantes, e incluso los disidentes. Estas fueron las razones para crear el University College, cuyo propósito era que pudiesen estudiar en él los jóvenes provenientes de la clase media inglesa, y además, no existía en el University College restricción alguna en cuanto a creencia religiosa. Como era de esperar hubo una gran oposición oficial en contra de una universidad tan heterodoxa, con derechos de matrícula reducidos y en la que reinaba un ambiente de máxima libertad académica. En forma peyorativa la comunidad de aquel tiempo se refería al *University College* como el *Cockney College*, es decir, una institución para el populacho, y en la que se hablaba un inglés vulgar (cockney), el dialecto característico de la zona oriental de Londres.

La Facultad de Medicina otorgó los primeros grados académicos recién el 28 de noviembre de 1836. No obstante, la lucha por la existencia del University College continuó hasta 1860; pero paulatinamente fue incorpo-

rando a su cuerpo docente a científicos y clínicos de la mayor jerarquía, entre ellos al propio Dr. Sydney Ringer. Su maestro en Fisiología fue William Sharpey, quien ejerció una gran influencia sobre el joven Ringer; lo mismo sucedió con su profesor de Química, Thomas Graham*, quien le asesoró, conjuntamente con Charles Graham, en los aspectos químicos de sus investigaciones sobre la acción de diferentes sales en la excitabilidad y contractilidad de los diversos tejidos de los seres vivos.

ALGUNOS COMENTARIOS SOBRE SU VIDA ACADEMICA

Sydney Ringer ingresó al University College en septiembre de 1854, a la edad de 19 años, obteniendo en 1860 el grado de bachiller en Medicina (MB) y el de médico (MD) en 1863. En este mismo año fue designado miembro del *Colegio Real de Médicos* (MRCP) y en 1870 fue elegido *Fellow of the Royal College of Physicians* (FRCP). Durante dos años fue médico residente (1861-63) y más tarde médico-asistente en el Hospital del University College (Fig. 2). Se desempeñó como médico jefe en 1865 y como médico consultor en 1900. En esa misma institución fue designado en 1862 —a los 27 años de edad— profesor de Materia Médica, Farmacología y Terapéutica, cargo que desempeñó hasta 1878. Más tarde fue profesor de Principios y Práctica Médica (1878-1887) y finalmente se le otorgó el grado honorífico de *Holme Professor* de Medicina Clínica (1887-1900). Entre otros nombramientos debemos mencionar su designación como miembro honorario de la Sociedad Médica de Nueva York (USA), y de la Academia de Medicina de París (Francia).

Finalmente, es importante señalar un hecho poco usual, y éste se refiere a que mientras era estudiante de Medicina publicó un trabajo en los *Proceedings of the Royal Society* titulado, '*Sobre las alteraciones en la tonalidad de los sonidos cuando éstos son transmitidos por diversos medios*', un tema de índole

*Thomas Graham (1805-1869) fue un químico escocés de renombre, que descubrió entre otras cosas la *Ley de difusión de los gases* y se dedicó al estudio de los ácidos polifosfóricos; un polifosfato lleva el nombre de 'Sal de Graham' en su honor. Aceptó en 1837 una cátedra en el University College. Hizo una clasificación de los compuestos inorgánicos, en coloides y cristaloides, despertando el interés por el estudio de la coloidoquímica, y de la teoría del ion hidrógeno de los ácidos, y, en general, de la composición de las soluciones salinas. Sus investigaciones deben de haber inducido el interés de Sydney Ringer por la composición salina de la sangre. Curiosamente, Sydney Ringer es aún hoy menos famoso que Thomas Graham.

THE
UNIVERSITY COLLEGE
HOSPITAL MAGAZINE

OF MEDICAL
SCIENCE
1951
LIBRARY



Summer, 1951

No. 2

Vol. XXXVI

Fig. 2. Primera página de la revista del Hospital asociado al University College de Londres, revista en la cual aparecieron importantes informaciones acerca de la actividad médica del Dr. Ringer (Cortesía del Dr. Ralph H. Kellogg).

teórica relacionado con la auscultación y la percusión de los enfermos en clínica.

Su primer libro se tituló *On the Temperature of the Body as a Means of Diagnosis in Phthisis and Tuberculosis* (Acerca de la temperatura corporal como un medio diagnóstico de la tisis y de la tuberculosis). Esta obra se refiere al estudio de 24 casos clínicos, que fueron analizados por tres eminentes médicos, los Drs. Jenner, Hare y Reynolds.

Ringer alcanzó gran notoriedad debido a un libro de texto, *A Handbook of Therapeutics* (Manual de Terapéutica), publicado en Londres en 1869. Esta obra (Fig. 3) alcanzó 13 ediciones, siendo la última del año 1897. Dicho texto fue traducido a muchos idiomas, razón por la cual el Dr. Ringer alcanzó fama internacional. La razón de este éxito se debió al hecho de que en dicho manual se insiste principalmente en los aspectos prácticos que el médico debe resolver frente a la cama del enfermo, enfatizando las bondades y los peligros que cada medicamento posee. En las últimas ediciones de esta obra se dedican algunas páginas al óxido nitroso como anestésico general, así como a la acupuntura como terapia del lumbago.

RINGER COMO MEDICO PRACTICO

Sydney Ringer fue en verdad un hombre muy notable, por cuanto era un verdadero maestro en la observación y en la interpretación de los múltiples signos que aparecen en la patología humana. El examen físico de los pacientes lo hacía utilizando casi exclusivamente sus ojos (observación) y sus manos (palpación y percusión). Cuando ingresaba un nuevo paciente a la guardia solía decir a sus colegas: "No me digan lo que Uds. encontraron. Déjenme observarlo primero". Entonces se colocaba al pie de la cama y se quedaba tranquilamente observando al paciente por unos minutos, y transcurrido este lapso formulaba su diagnóstico, que por lo general era acertado. La cara, la posición del enfermo y otros pequeños detalles le permitían sacar conclusiones valederas; sólo a base de estas informaciones semiológicas era capaz de formular un diagnóstico. En una ocasión, y estando de visita en un hospital de Cambridge, se le solicitó al Dr. Ringer que recorriera la sala de guardia y que dijera qué le parecía cada caso, con una simple inspección; él sorprendió a los médicos de turno con sus sagaces comentarios, los que se acercaban notablemente al diagnóstico que ya habían hecho sus colegas que, empero, habían tenido la ocasión de estudiar detenidamente cada caso clínico y que contaban además con los exámenes de laboratorio correspondientes.

A HANDBOOK

THERAPEUTICS:

BY

SYDNEY RINGER, M.D.,

PROFESSOR OF THERAPEUTICS IN UNIVERSITY COLLEGE, PHYSICIAN TO
UNIVERSITY COLLEGE HOSPITAL.

LONDON:

H. K. LEWIS, 136, GOWER STREET.

1869.

Fig. 3. Primera página del Manual de Terapéutica, cuyo autor es el Dr. Sydney Ringer. La primera edición de este texto data del año 1869.

Ringer —como clínico— era una personalidad muy estimulante para sus jóvenes colaboradores. Además, era su costumbre controlar los hallazgos clínicos con los resultados que se obtenían en la necropsia de los pacientes que habían fallecido en el hospital. En la sala de autopsia analizaba con absoluta franqueza y honestidad los éxitos, y también los fracasos, de su labor clínica. Insistía en que el joven médico debía aprender a pensar, a confirmar sus opiniones mediante la observación cuidadosa de los enfermos, y estos hallazgos clínicos debían ser controlados mediante la necropsia. Cuando alguien entre sus colaboradores podía enseñarle algo nuevo, experimentaba el Dr. Ringer una enorme satisfacción, reconociendo públicamente los méritos del autor del nuevo hallazgo. Se sentía muy complacido cuando descubría entre sus discípulos a un futuro gran clínico. Una vez dijo textualmente: “Cuando uno es joven desea tener siempre la razón, y cuando uno es ya viejo es desagradable estar equivocado”.

El Dr. Ringer utilizó con mucho éxito la punción exploratoria, introduciendo en el tórax o en el abdomen del enfermo una larga aguja —previa anestesia de la pared torácica o abdominal— con el fin de poder examinar el líquido extraído mediante dicha punción. El fue también uno de los primeros médicos en utilizar el serodiagnóstico en la fiebre tifoidea.

Ringer era en verdad un ‘clínico-científico’, capaz de distinguir claramente entre la Medicina como arte y como ciencia. Era de una honestidad absoluta, pues jamás pretendió formular un diagnóstico mientras no supiese de qué enfermedad se trataba. Si se equivocaba alguna vez, lo admitía honestamente, y jamás utilizó excusas fáciles para justificar sus errores. Fue un gran maestro. A pesar de haber hecho notables hallazgos clínicos, publicó poco sobre estos temas. Así, por ejemplo, en 1885 constató que el reumatismo agudo siempre estaba asociado a fiebre alta. Además, estudió el pulso venoso en la base del cuello, en el transcurso de las afecciones cardíacas, y para ello solamente utilizaba sus ojos; porque en aquella época no se contaba con el registro gráfico de las oscilaciones del pulso venoso en función del tiempo. También descubrió que un cardiotónico, la digital, era especialmente útil en las cardiopatías con arritmia. En síntesis, enseñó con el ejemplo, al lado del enfermo, y no en las clases de clínica. La enseñanza directa era para él un verdadero placer, y nada le producía una mayor satisfacción que el éxito de sus discípulos, dada la generosidad de su carácter.

SU LABOR DOCENTE

Como docente universitario el Dr. Ringer no fue en verdad muy brillante,

debido a su carácter tímido y nervioso, pues no era capaz de enfrentar a un público numeroso con la debida tranquilidad y concentración. Sentía Ringer una inusitada admiración por los buenos oradores, así como por toda persona que fuese capaz de resolver un problema técnico intrincado. En cambio, era un maestro admirable en el pequeño círculo de sus alumnos, frente al enfermo. ¿Entonces qué pudo enseñar a los discípulos este singular maestro? Ellos aprendieron:

1. a examinar acuciosamente a cada enfermo; primeramente por la simple inspección, y después mediante la esmerada percusión y auscultación;
2. a pensar con claridad y a analizar cada signo y cada síntoma, a fin de poder formular un diagnóstico diferencial de las posibles enfermedades;
3. a ser absolutamente honestos, y a estar dispuestos a someter el diagnóstico clínico a la verificación mediante la autopsia —en caso de muerte del enfermo— y a aceptar este veredicto con humildad y como el único aprendizaje científicamente aceptable, prescindiendo del hecho de que el diagnóstico clínico era correcto o falso;
4. a enseñar con el ejemplo, demostrando entusiasmo por el estudio, así como laboriosidad y constancia; y
5. a llevar una vida simple y modesta, sin aspiraciones indebidas en cuanto a honores y recompensas de orden material.

Como testimonio de la cortesía y de la generosidad de Sydney Ringer —también en el ámbito académico— séanos permitido transcribir una breve carta que él escribió a Sir James Barr. El motivo de esta carta era que este último se había referido en forma encomiástica a los importantes descubrimientos de Ringer, con motivo de un curso de postgrado dictado en la *Glasgow Royal Infirmary* el 1º de septiembre de 1910, el mismo año en que falleciera Ringer.

La carta dice así:

"Mi querido Sir James Barr,

Gracias, muchísimas gracias, por su gentil referencia a mis trabajos, en el transcurso de su conferencia. Difícilmente Ud. podrá imaginarse el placer que esto me ha proporcionado. Cuando Ud. alcance mi edad y haya tenido que suspender toda actividad y Ud. reciba un reconocimiento tan lisonjero del trabajo realizado, de parte de una autoridad tan eminente, entonces Ud. experimentará la misma satisfacción que Ud. me ha brindado. Sinceramente suyo,

(firmado) SYDNEY RINGER"

LAS INVESTIGACIONES DE LABORATORIO

Para realizar una larga serie de experimentos y en forma sistemática (Ref. C1-C12), el Dr. Ringer todos los días, después del desayuno, y antes de iniciar su labor médica en la clientela, dedicaba 2 a 3 horas al trabajo de Laboratorio en el *University College*. En el Departamento de Fisiología de dicha institución pusieron a su disposición un mesón de trabajo, un quimógrafo para alumnos, una palanca para el registro de la contracción muscular de los batracios (ranas, principalmente), y un tonómetro de Roy para registrar las presiones desarrolladas en el ventrículo del corazón aislado de rana.

El experimento consistía en extraer por disección el corazón de rana e introducir una cánula de vidrio en el ventrículo (único) de dicho corazón y en conectar dicha cánula con el manómetro o tonómetro de Roy, con el fin de poder registrar sobre la superficie ahumada del tambor giratorio del quimógrafo las contracciones cardíacas rítmicas (sístoles) en función del tiempo. Al mismo tiempo el Dr. Ringer perfundía el interior de la cavidad cardíaca con soluciones acuosas de diversa composición salina, con el propósito de estudiar el efecto de cada una de dichas sales sobre la fuerza contráctil del miocardio.

En consideración a que el tonómetro de Roy no se utiliza en la actualidad, por haber sido reemplazado por transductores basados en circuitos eléctricos (*strain-gauge*), se justifica una breve descripción del instrumento utilizado por el Dr. Ringer, que en esa época era el mejor y más fiel manómetro mecánico de que se disponía en los laboratorios de fisiología. El tonómetro de Roy es un manómetro de diseño especial, que posee escasa inercia y que está destinado a medir las variaciones de presión en las cavidades del corazón (aurículas o ventrículos). Dicho instrumento permite registrar sobre la superficie ahumada de un quimógrafo el trazado de las curvas de presión en función del tiempo. Este tonómetro fue ideado por el profesor Charles Smart Roy (1854-1897) y su funcionamiento fue demostrado por primera vez en una sesión de la *Physiological Society* de Londres, el 15 de enero de 1887, como consta en el *Journal of Physiology* (London) 8: iii-iv, 1887. La descripción detallada de su construcción, así como del funcionamiento de este manómetro especial, se debe a H.D. Rolleston (*J. Physiol.* 8: 235-262, 1887), tal como aparece representado en la Fig. 4. La parte esencial se refiere a un tubo de bronce (A) que en su interior contiene un pistón de vulcanita (B), que sólo se puede desplazar verticalmente; en cambio, en el sentido diametral está muy ajustado al cilindro hueco de bronce (A) antes mencionado. Los desplazamientos verticales del pistón (B)

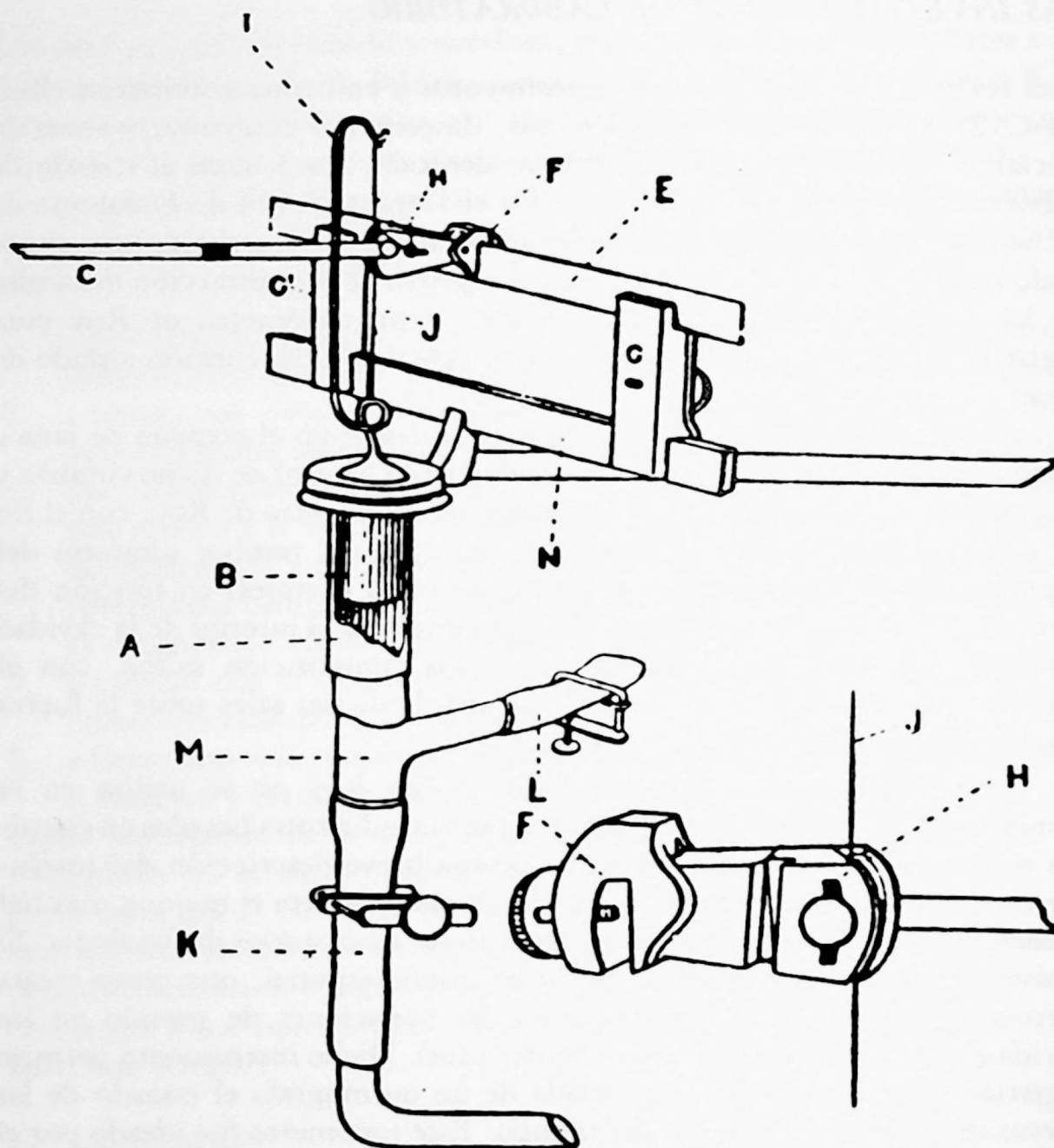


Fig. 4. Representación esquemática del tonómetro de Roy, cuya descripción aparece en el texto (Gentileza del Dr. Ralph H. Kellogg).

son transmitidos, lo más fielmente posible, al dispositivo de registro, que se ilustra en la parte superior de la misma figura, en donde por medio de la palanca (C) se realiza la inscripción gráfica en la superficie ahumada del quimógrafo. El tubo (K) es introducido en el interior de la cavidad cardíaca con el fin de poder medir, mediante el tonómetro, las presiones intraventriculares.

El Dr. Ringer no pudo —por razones de tiempo— realizar experimentos más elaborados. Además, carecía de experiencia fisiológica en el Laboratorio, debido a su formación preferentemente médico-clínica; de manera que tuvo que restringir sus investigaciones a procesos elementales y que requerían un escaso entrenamiento técnico. Por lo demás, en Londres no existía en aquel tiempo un Laboratorio de Farmacología, para el estudio experimental de los diversos medicamentos.

Cabe preguntarse entonces: ¿Por qué un excelente y exitoso médico práctico sacrifica las dos primeras horas del día para dedicarse a temas de investigación fisiológica en tejidos aislados (músculo esquelético y corazón), tema aparentemente tan alejado de la práctica médica? La respuesta a esta pregunta es una incógnita que nunca se podrá resolver, porque el Dr. Ringer no dejó testimonio de sus intenciones al respecto y que lo llevaron a interesarse por la investigación experimental. Se puede colegir sin embargo que algunos amigos influyeron en él para tomar esta determinación, y éstos podrían haber sido:

1. Alexander W. Williams, quien en 1849 fue nombrado profesor de Química Práctica en el University College, cátedra que desempeñó durante 38 años consecutivos;
2. Michael Foster, quien en enero de 1867 fue designado profesor de Fisiología en la misma Universidad y quien además fue el fundador del *Journal of Physiology*, una de las revistas más prestigiadas en ese campo del saber. Además, el Dr. Foster organizó la *Physiological Society* de Inglaterra, así como los primeros Congresos Internacionales de esta especialidad, siendo también durante un tiempo secretario nada menos que de la *Royal Society* en Londres. Es razonable pensar que estos dos amigos hayan sugerido al Dr. Ringer investigar en el Laboratorio de Fisiología acerca de las acciones de algunas sustancias de interés biológico; y
3. Thomas Graham, químico y colega de gran prestigio y de mayor edad que Ringer en el University College. Este profesor tiene que haber ejercido una gran influencia, ya que investigó las propiedades de los constituyentes inorgánicos de las soluciones acuosas que Ringer estudió posteriormente en su acción sobre los órganos aislados, y con los que preparó su famoso suero fisiológico.

El punto de partida de esta larga serie de investigaciones experimentales fue la acción tóxica de las sales de potasio, trabajo que publicó en el *Journal of Anatomy and Physiology*, cuyo primer volumen había aparecido entre los años 1868 y 1869.

CONCERNING THE INFLUENCE EXERTED BY EACH
OF THE CONSTITUENTS OF THE BLOOD ON THE
CONTRACTION OF THE VENTRICLE. By SYDNEY
RINGER, M.D., *Professor of Medicine at University College,*
London. Plate XIX.

IN this paper I record experiments designed to ascertain the influence each constituent of the blood exercises on the contraction of the ventricle.

By "saline solution" I mean the ordinary 0.75 per cent. solution of sodium chloride. "Blood mixture" was made from dried bullock's blood dissolved in water to represent normal blood, and this I diluted with five parts of saline solution.

In each experiment I always used 100 c. c. of saline solution or of blood mixture. The tracings were taken with Roy's tonometer, and run from left to right. The experiments were made in April and May. The ventricle was tied on the cannula as nearly as possible in the auriculo-ventricular groove. A figure or * over the trace indicates that the contraction was excited by faradaic stimulation, the figure showing the position of the secondary coil.

When the circulating fluid consists only of "saline solution" the ventricular beats undergo the following changes (see Fig. O, Oa, 1, 5, 6). The contraction at first becomes more complete if the ventricle empties itself imperfectly. The trace soon becomes broader, its summit rounder (see Fig. O, B), at the same time there is slight diastolic contraction (persistent spasm). Next, the period of relaxation becomes greatly prolonged (see C; Fig. 5, B, and Fig. 6, B), and the whole trace is permanently raised higher above the base line.

During these changes affecting the expansion of the ventricle the contraction is very little altered, being rather accelerated, see Fig. Oa (trace taken with quicker rate), where A shows the trace with blood mixture, B the trace after saline solution was substituted for blood

Fig. 5. *Primera página de la publicación de S. Ringer en el Journal of Physiology. 3:3, 1882. en la que relata el efecto de los diferentes iones sobre la contractilidad del ventrículo aislado de rana.*

Primeramente constató Ringer que la perfusión con agua destilada del corazón aislado de rana causaba el cese de la actividad rítmica. Agregó entonces sangre desecada de buey, en una proporción que el autor no especifica en sus publicaciones (C2), y constató que el ventrículo continuaba latiendo normalmente durante horas (Fig. 5). Ringer se hizo entonces la

siguiente pregunta: ¿qué componentes de la sangre son capaces de mantener la actividad rítmica y autónoma del corazón aislado de rana? Para ello reemplazó la sangre de origen bovino por albúmina de huevo y constató que también ésta era capaz de normalizar la actividad cardíaca. La siguiente incógnita era si las proteínas u otros elementos asociados a ellas eran los responsables de este efecto favorable. Entre tanto se produjo un hecho fortuito en el Laboratorio, porque el auxiliar diluyó la sangre desecada de origen bovino en agua de la llave, en vez de usar el agua destilada, como lo había hecho siempre. Entonces, repitió Ringer el experimento con 'agua de la llave', y nuevamente tuvo éxito. El análisis de la composición química del agua de la *New River Water Company* reveló que se trataba de aguas duras —ricas en sales de calcio— y cuya composición era la siguiente (expresada en partes por millón o miligramos por litro): 1) Calcio = 38.3; 2) Magnesio = 4.5; 3) Sodio = 23.3; 4) Potasio = 7.1; 5) Acido carbónico (combinado) = 78.2; 6) Acido sulfúrico = 55.8; 7) Cloruros = 15; 8) Silicatos = 7.1; y 9) Acido carbónico (libre) = 54.2.

A propósito de este hallazgo fortuito el Dr. Ringer dice textualmente lo siguiente: "Una solución salina hecha con esta agua (de la llave) tuvo por resultado que en cada trazado (sístole) de la actividad (cardíaca) se observaba un ápice redondeado; después constaté que la relajación diastólica también se había prolongado y que estos efectos eran completamente impedidos si se agregaba aproximadamente un centímetro cúbico de una solución al 1% de cloruro de potasio a los 100 centímetros cúbicos de la solución salina circulante; de modo que con esta adición, la solución salina se convertía en un excelente líquido circulatorio artificial para el corazón, desde el momento que en algunos experimentos yo encontré que el ventrículo alimentado con esta mezcla continuaba latiendo perfectamente por más de 4 horas, y por cierto, al final de este período las contracciones eran tan fuertes como al comienzo del experimento, es decir, cuando el ventrículo era alimentado con la mezcla sanguínea (sangre de buey desecada)". Esta breve descripción constituye la primera versión de lo que más tarde se conocería como la *solución de Ringer*.

De la única placa litográfica original, que aparece en el trabajo de 1882 (Ref. C2), hemos seleccionado los gráficos más representativos, conservándose incluso la numeración original (Fig. 6): Fig. O.A. El trazo muestra la actividad cardíaca rítmica (sístole = desplazamiento hacia arriba; diástole = trazado horizontal). En la parte inferior se observan las marcas del tiempo (cronógrafo), en segundos. El trazado de la actividad cardíaca corresponde a la perfusión del corazón en solución salina (NaCl al 0.75%), adicionada de

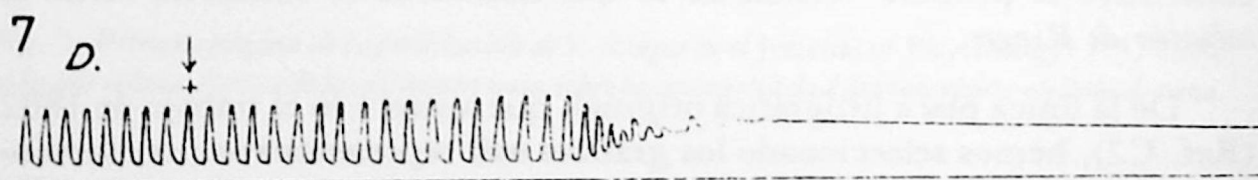
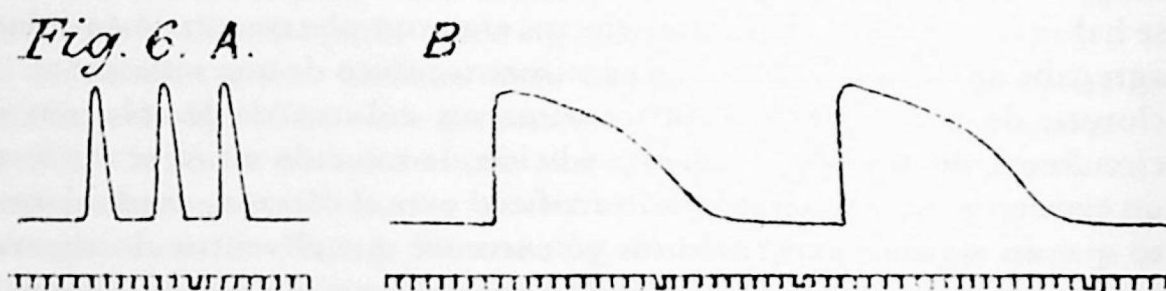
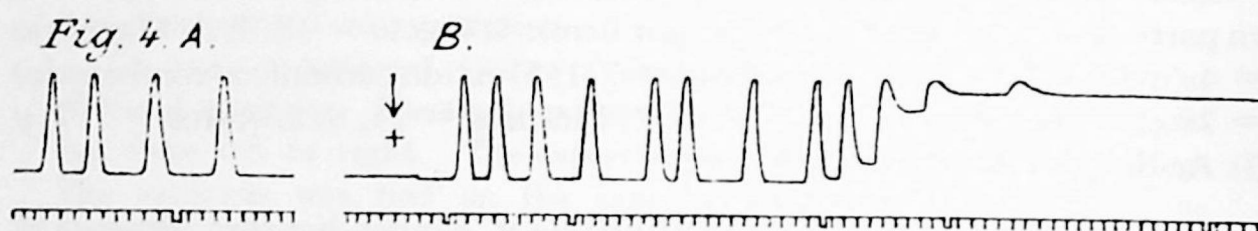
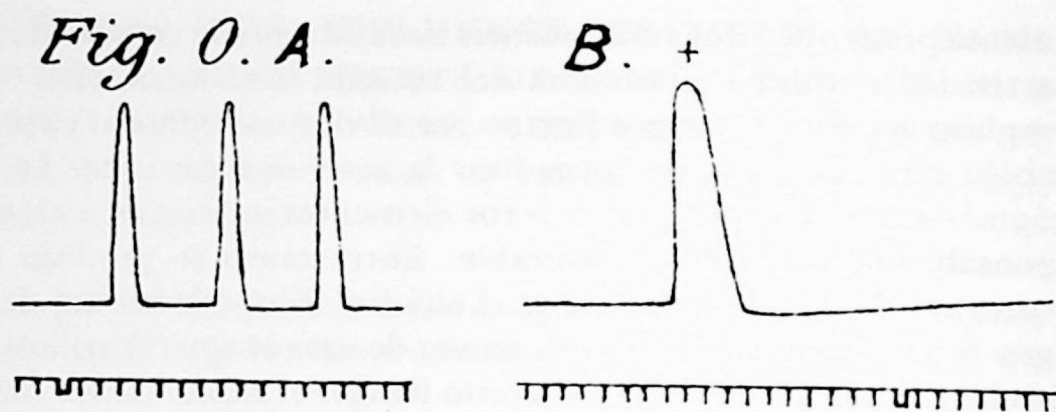


Fig. 6. Del trabajo que apareció en 1882 en el Journal of Physiology se han seleccionado algunos gráficos representativos, cuya descripción aparece en el texto.

sangre desecada de buey (*blood mixture*). Los registros de la presión intraventricular fueron realizados con el tonómetro de Roy.

B) Doce minutos después que la mezcla sanguínea fuese reemplazada por una solución salina (NaCl al 0.75%), el corazón está detenido (ausencia del automatismo normal); sólo responde a una estimulación farádica en el instante marcado por una cruz (+).

Fig. 4A. El trazado del corazón con mezcla sanguínea (sangre de buey) muestra actividad rítmica normal. En B) se substituye esta mezcla por 100 ml de agua destilada, como lo indica la flecha y la cruz. Debido al efecto del agua destilada el corazón se contrae en forma irregular y finalmente entra en contractura sistólica permanente (*water rigor*), cesando la actividad cardíaca rítmica normal. Esta contractura desaparece si se agrega sal (NaCl) al agua destilada.

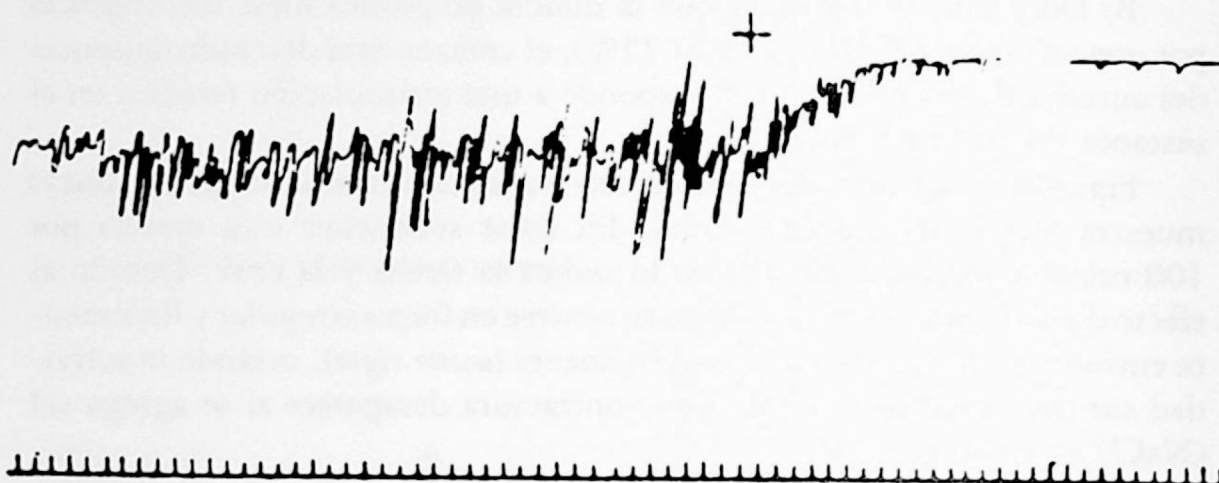
Fig. 6A. Trazado del ventrículo aislado en mezcla sanguínea. B) Treinta y tres minutos después de reemplazar la mezcla sanguínea por solución salina (NaCl al 0.75%), se observa que la ritmicidad disminuye de frecuencia (bradicardia) y que el período sistólico se prolonga a expensas del período diastólico.

Fig. 7D. A los 100 ml de solución salina (NaCl al 0.75%) se agregan (flecha y cruz) 2 ml de cloruro de potasio (KCl al 10%). Después de un breve período, con aumento de las presiones sistólicas, se constata que la actividad cardíaca disminuye y se hace irregular, para cesar después por completo (asistolía).

La acción de las sales de calcio y su antagonismo con las de potasio dieron lugar a cientos de experimentos, tendientes a confirmar esta observación crucial. Además, ensayó numerosas otras sales, como por ejemplo reemplazó el potasio por el cesio o por el rubidio, elementos que pertenecen, igual que el potasio, al Grupo Ia del Sistema Periódico que fuera propuesto por el químico ruso Dimitri Mendelejeff (1834-1907). Al grupo Ia pertenecen además los siguientes elementos: el hidrógeno (H), el litio (Li), el sodio (Na), el potasio (K), el rubidio (Rb) y el cesio (Cs). Por otra parte, el calcio (Ca) pertenece al Grupo IIa, conjuntamente con el berilio (Be), el magnesio (Mg), el estroncio (Sr), y el bario (Ba). Por esta razón Ringer trató de reemplazar las sales de calcio por las sales de estroncio (Sr) y de bario (Ba), probablemente por recomendación de sus colegas y amigos químicos, quienes estaban muy familiarizados con las aplicaciones del 'Sistema Periódico'.

Además repitió Ringer los experimentos realizados con el corazón aislado de rana en los corazones de anguila y de tortuga, obteniendo con ellos resultados similares. Finalmente realizó experimentos con diversos

A



B

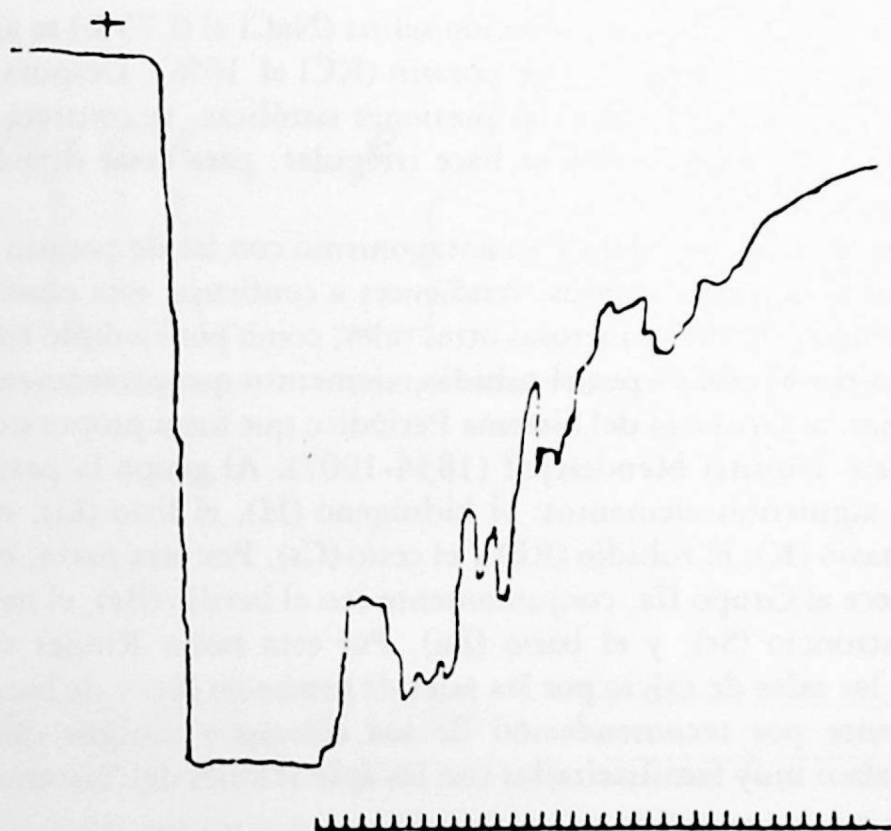


Fig. 7. Efecto de algunos iones sobre la contractilidad del músculo sartorio de rana. A) Actividad espontánea, debido a la acción de la solución salina (NaCl), y después aparece el efecto de las sales de calcio. B) Acción del cloruro de potasio (KCl).

fármacos (digital, muscarina, pilocarpina y aconitina), así como con ciertos elementos de acción tóxica, entre ellos el arsénico.

En síntesis, los descubrimientos de Ringer acerca del antagonismo entre las sales de calcio y de potasio, así como el efecto específico del calcio, no sólo sobre el tejido muscular estriado y cardíaco, sino que también sobre la coagulación de la sangre y de la leche, constituyen notables contribuciones a la biología, por cuanto Ringer se anticipó —en años— a la teoría de la disociación iónica propuesta por el gran químico sueco Svante Arrhenius.

A propósito de la acción de algunos iones sobre la musculatura esquelética cabe mencionar sus estudios sobre el músculo sartorio aislado (J. Physiol. 7:22, 1887). Para ello, dicho músculo se sumerge en diversas soluciones salinas (Fig. 7), y se registran las contracciones (palanca isotónica) en función del tiempo (segundos, trazado inferior):

A) El músculo sartorio se coloca en 200 ml de solución salina (NaCl al 0.6%), observándose intensa actividad contráctil espontánea, de amplitud y de frecuencia variables. La cruz (+) indica el momento en que se agregan 4 ml de cloruro de calcio (CaCl_2 al 1%). La respuesta es la cesación de la actividad espontánea y la relajación del músculo (contracción = registro hacia abajo; relajación = registro hacia arriba).

B) El músculo sartorio aislado se encuentra sumergido en 200 ml de una solución salina (NaCl al 0.6%). La cruz (+) indica el instante en que se agregan a la solución salina 4 ml de solución de cloruro de potasio (KCl al 1%); se constata que el músculo sartorio se contrae intensamente (trazado hacia abajo). Después el músculo se relaja en forma progresiva e irregular, apareciendo contracciones erráticas, las que finalmente cesan, y el músculo se relaja del todo. Trazado inferior: marcas del cronógrafo, en segundos.

Un hecho notable es que estas importantes contribuciones no fueron realizadas por un científico profesional, ya sea en Inglaterra o en el continente europeo, como por ejemplo en los laboratorios de Fisiología de Claude Bernard en París o de Carl Ludwig en Leipzig, sino por un aficionado (amateur) cuya formación académica era la de médico clínico y no de fisiólogo o de físico-químico. Otro hecho singular es que el autor de estas fundamentales contribuciones a la Fisiología, a la Medicina y a la Cirugía, murió convencido de que sus trabajos experimentales carecían de valor, debido al hecho que F.S. Locke había demostrado que la toxicidad del agua destilada —utilizada por Ringer como vehículo de sus diversas soluciones salinas— era causada por vestigios de sales de cobre, provenientes del alambique de destilación de agua, cuyas paredes eran de ese metal. La mencionada publicación de F.S. Locke se refiere a la presunta toxicidad del agua destilada, trabajo que apareció en el *Journal of Physiology* (London), en

el volumen 18, página 319, del año 1895, bajo el título: *On a supposed action of distilled water as such on certain animal organisms* (Acerca de la supuesta acción del agua destilada propiamente tal en ciertos organismos animales). El mismo año y en el mismo volumen del *Journal of Physiology* (18:332, 1895) el mismo autor (F.S.L.) publicó un trabajo acerca de un nuevo suero fisiológico descubierto por él y que se titula *Towards the ideal artificial circulating fluid for the isolated frog's heart* (Hacia un líquido circulatorio artificial ideal para el corazón aislado de rana). Con motivo de estas últimas publicaciones el Dr. Ringer se sintió muy amargado en las postrimerías de su vida, atribuyendo indebida importancia a los hallazgos de F.S. Locke; por cuanto éstos no invalidan en absoluto sus grandes descubrimientos sobre la acción antagónica del potasio y del calcio, así como sus estudios conducentes a definir la composición química de una solución salina isotónica e isoiónica, conocida en todo el mundo como el *suero fisiológico de Ringer*.

SINOPSIS DE SU OBRA CIENTIFICA

A pesar de que el Dr. Sydney Ringer nunca recibió un entrenamiento formal y sistemático en la metodología de los trabajos de laboratorio, no obstante —en el período medio de su vida— se dedicó a investigaciones referentes a problemas fundamentales de carácter fisiológico y farmacológico, estudios que fueron realizados con la debida precisión científica, alcanzando resultados de primera importancia, y que se anticiparon a su tiempo en lo que respecta a la función de los diferentes iones en la Biología.

El Dr. Ringer publicó su primer trabajo científico en 1859 y el último en 1897, un período que comprende aproximadamente 40 años de labor ininterrumpida. El número total de sus publicaciones fue de 43 en Fisiología, 24 en Farmacología, y 17 sobre temas misceláneos. Entre los años 1859 y 1875 publicó muy poco; en cambio, entre 1875 y 1885 publicó numerosos trabajos, siendo los más importantes los que aparecieron entre los años 1881, 1882 y 1883.

En aquella época el principio de causalidad científica era del dominio exclusivo de la Física y de la Química; en cambio, en Fisiología el vocablo *vital* era frecuentemente utilizado para explicar anomalías en los resultados experimentales. Así por ejemplo, un notable fisiólogo francés, François Magendie (1783-1855), se sentía muy complacido cuando en un experimento resultaba exactamente lo contrario de lo que se esperaba. Por el contrario, Claude Bernard (1813-1878), su discípulo, era el gran paladín del "determinismo científico" es decir, que el principio de "causalidad" era

también aplicable en Biología al igual que en Química y Física. Es así como en el decenio de 1880 se comenzaron a aplicar criterios físicos y químicos a la resolución de problemas fisiológicos, y hubo entonces espectaculares avances en esta ciencia experimental.

Es muy excepcional el hecho de que un hombre a la edad de Sydney Ringer, quien nunca recibiera un entrenamiento fisiológico experimental cuando fue estudiante de Medicina, se haya atrevido a emprender investigaciones experimentales de carácter básico y nada menos que sobre la naturaleza de la contracción muscular (corazón y músculo estriado). Sus primeros trabajos fueron de índole farmacológica, los que en total perduraron por 10 años, y que se caracterizaron por una meticulosidad extraordinaria, así como por la gran precisión de los logros experimentales alcanzados.

Entre 1875 y 1885 publicó sus más notables descubrimientos acerca del efecto de las soluciones salinas sobre los procesos vitales y de esa época proviene también su sobrenombre: 'El Ringer de las soluciones salinas' (Salt solution Ringer).

En el año 1883 Ringer estudió en forma sistemática el efecto de diversas sales sobre la actividad contráctil del corazón aislado de rana (C5), pudiendo demostrar lo siguiente:

1. en ausencia de las sales de calcio en el líquido de perfusión no es posible mantener por largo tiempo la contractilidad cardíaca;
2. las sales de calcio influyen marcadamente sobre la dilatación del corazón durante el período diastólico, prolongando la duración de la relajación diastólica;
3. los efectos de las sales de calcio, cuando son administradas en dosis fisiológicas, pueden ser anuladas por medio de las sales de potasio;
4. una solución que contenga sal común (NaCl) y una sal de calcio es menos efectiva para mantener la contractilidad cardíaca, que una mezcla de NaCl y de sales potásicas;
5. cuando se utiliza una solución de cloruro de sodio, adicionada de sales cálcicas, entonces se manifiestan los efectos del calcio en 1/2 a 3/4 horas, en el sentido de que las contracciones cardíacas se debilitan progresivamente y finalmente éstas cesan; en cambio, si a una solución de cloruro de sodio se le agrega cloruro de potasio, entonces se recupera la contractilidad cardíaca, por una o dos horas, aunque un poco debilitadas, es decir, que se ha reducido en 1/3 la amplitud de dichas contracciones;
6. se puede concluir, que las sales de potasio —al influir sobre la dilatación cardíaca— favorecen la mantención de la contractilidad;

7. también se pudo observar que al irrigar al corazón con una solución neutra, éste se contrae regularmente por 90 minutos o más;
8. el bicarbonato de sodio (NaHCO_3), cuando es agregado a una solución salina, no es capaz de mantener la contractilidad del corazón aislado de rana; tampoco se tiene éxito con una solución salina que contenga NaHCO_3 y KCl ;
9. No obstante, el NaHCO_3 o la alcalinidad de la solución de perfusión favorecen la contractilidad, como se demuestra en el siguiente experimento: "si un ventrículo se perfunde con una solución neutra de:

100 cm^3 NaCl al 0.75%

2.5 cm^3 CaCl_2 al 0.5%

0.75 cm^3 KCl al 1%

la contractilidad disminuye al cabo de 60 a 90 minutos en 1/3 del valor original. Si en ese momento se agregan 5 cm^3 de NaHCO_3 al 1% la contractilidad mejora notoriamente; a veces la recuperación es total y las contracciones cardíacas muestran la amplitud que tenían al comenzar el experimento;

10. en otra ocasión se reemplazó la solución sanguínea original por

100 cm^3 de solución salina (NaCl) al 0.75%,

2 cm^3 de CaCl_2 al 0.5%

y se volvió a constatar el efecto del calcio sobre la relajación diastólica. La contractilidad se redujo a los 45 minutos, y cuando alcanzó a 1/3 de su valor original, se agregaron 7 gotas de una solución de KCl al 1%. A los 9 minutos continuó el debilitamiento del corazón y entonces se agregaron 5 cm^3 de una solución de NaHCO_3 al 1%. La actividad espontánea que había declinado con la adición de KCl reapareció, aumentando la amplitud de las contracciones, y a los 36 minutos de haber agregado la solución de NaHCO_3 se recuperó la contractilidad cardíaca, alcanzando los valores de control. En otra ocasión, la adición de la solución de NaHCO_3 fue tan efectiva, que sobrepasó a los valores de control, es decir, a la amplitud de las contracciones al comenzar el experimento con 'solución sanguínea'. Nos preguntamos entonces: ¿Cuál es el factor responsable de dicha recuperación? ¿Será necesaria la alcalinidad para que el músculo cardíaco se pueda contraer en forma eficiente? ¿El efecto del bicarbonato de sodio (NaHCO_3), que anula el efecto depresor de las soluciones salinas, será debido a su capacidad de neutralizar a los ácidos, que se liberan por la actividad muscular?

11. sin embargo, no es lícito concluir que un líquido alcalino sea necesario

para la perfusión del ventrículo aislado, por cuanto un líquido neutro también es capaz de mantener la actividad cardíaca, aunque ésta esté ligeramente atenuada. Es más probable que los ácidos que se producen durante las contracciones musculares sean los responsables de la atenuación de la contractilidad cardíaca e incluso pueden suprimirla del todo;

12. se puede concluir entonces que la amplitud de las contracciones cardíacas, la duración de cada una de ellas, el ancho de cada trazado (sístole), y la velocidad con que se relaja el ventrículo durante la diástole, dependen de las proporciones relativas de las sales que normalmente se encuentran en la sangre.

BIOPOYESIS Y MARES PRECAMBRICOS

Sorprende el hecho de que en todos los seres vivos la composición química de los líquidos extracelulares, los que constituyen lo que el gran fisiólogo francés Claude Bernard ha denominado el 'medio interior' de los organismos (*milieu intérieur*), sea aproximadamente igual en todos ellos. Cabe preguntarse entonces ¿cuál es la razón de esta similitud química?

Para tratar de comprender este enigma es necesario remontarse a los orígenes de la vida sobre la tierra, estudios que son motivo de una nueva ciencia, que se conoce como *Biopoyesis* (del Griego: *bíos* = vida; *poiesis* = creación). Dichas investigaciones fueron iniciadas en 1924 por el bioquímico ruso A.I. Oparin, así como por el biólogo inglés J.B.S. Haldane, en 1929 (A11). Estas nuevas concepciones teóricas dieron lugar al primer experimento tendiente a reproducir en el laboratorio las condiciones que existían en la tierra hace 3.500 millones de años, experimento que fue realizado en 1953 en el Instituto del profesor Harold Urey, Premio Nobel de Química en 1934, por su discípulo Stanley Miller (A4).

El dispositivo experimental (Fig. 8) consistía en un circuito cerrado —construido de material de vidrio— en el que en un matraz se hacía hervir agua, mientras el resto del sistema contiene la 'atmósfera primitiva', consistente en vapores de agua (H_2O), metano (CH_4), amoníaco (NH_3), e hidrógeno (H_2). Además se generaron descargas eléctricas (aporte de energía) en dicha atmósfera primitiva 'reductora'. Al cabo de una semana, en la parte inferior del circuito de este pequeño reactor químico se pudieron reconocer vestigios de 8 aminoácidos diferentes, varios ácidos orgánicos y numerosos compuestos intermediarios. Más tarde, otros investigadores reemplazaron las descargas eléctricas por fuentes de energía alternativas, como son: calor, luz ultravioleta, radiaciones ionizantes y ultrasonidos. El

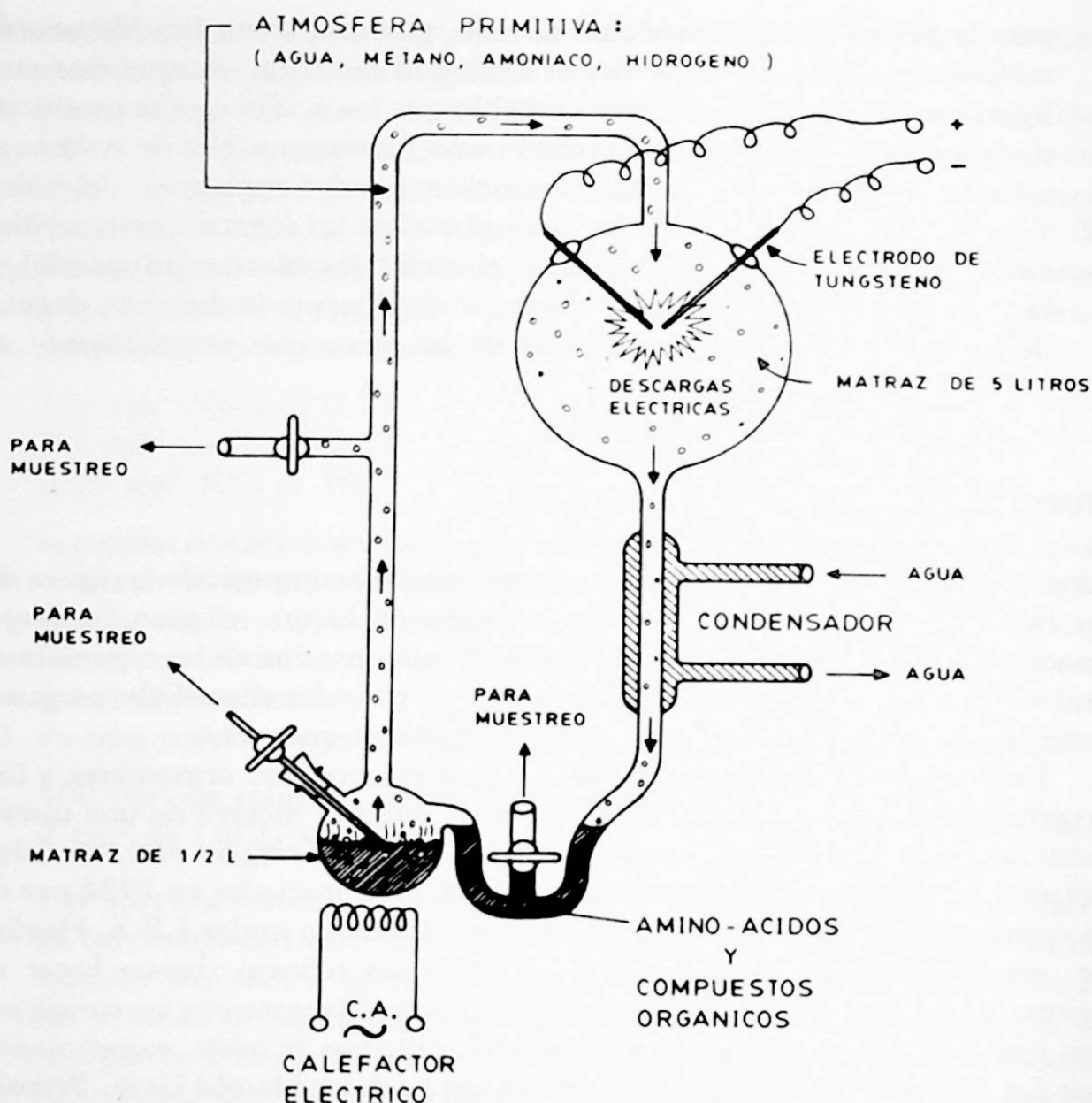
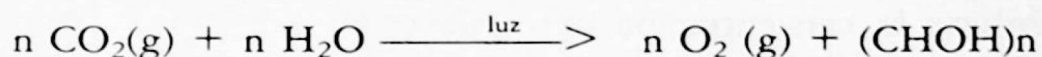


Fig. 8. Dispositivo experimental ideado por S.L. Miller y H. Urey, ambos de la Universidad de Chicago, para simular en el Laboratorio las condiciones de la atmósfera primitiva de la tierra y la síntesis de numerosas sustancias de naturaleza orgánica. Descripción en el texto. (Modificado de Dickerson, A4).

hecho importante es. que al imitar las condiciones prebióticas de la atmósfera terrestre de hace 3.500 millones de años fue posible —y en breve plazo— obtener la síntesis de numerosos aminoácidos, que son los elementos constitutivos de todas las proteínas esenciales para la vida.

Se sabe con relativa certeza que la tierra se formó hace 4.600 millones de años, y que los primeros microorganismos (*Eobacterium isolatum*) datan de

3.200 millones de años, los que primeramente fueron bacterias anaeróbicas, puesto que la atmósfera primitiva carecía de oxígeno, y ulteriormente dichas bacterias fueron capaces de realizar la fotosíntesis (cianobacterias fotosintéticas), con lo cual se inició el enriquecimiento de la atmósfera en oxígeno (A2; A10). Debido a la fotosíntesis de las plantas se libera oxígeno y se forma hidrato de carbono:



El enriquecimiento en oxígeno de la atmósfera prosiguió hasta alcanzar en la actualidad una concentración de 20.95% de oxígeno en el aire.

Este paulatino aumento de la concentración de oxígeno ha significado un cambio radical en el metabolismo de todos los seres vivos; por cuanto el metabolismo anaeróbico (glicolítico) fue reemplazado por un metabolismo oxidativo, cambio que significó un notable incremento en el rendimiento energético de los organismos, en cuanto a la formación de ATP (adenosintrifosfato).

Cuando se originó la vida en los mares precámbricos (A2), hace más de 570 millones de años, este medio hidrosalino era el 'medio externo' para los primeros microorganismos. La evolución fue dando origen a seres cada vez más grandes y más complejos (multicelulares), hasta que llegó el momento en que estos seres abandonaron el ambiente marino original e incursionaron, primeramente, en lagos y ríos y, finalmente, en tierra firme.

Esta versión naturalista contrasta con la versión teológica judeo-cristiana (A5), según la cual Dios creó al hombre (Adán) a base de arcilla. A este propósito es interesante señalar que la palabra 'Adán' es de origen hebreo y significa *adamah* = tierra. También existe una seria discordancia entre el origen de la vida sobre la tierra según los científicos —hace 3.500 millones de años— y los cálculos realizados por James Ussher, basados en las Sagradas Escrituras. Ussher, nacido en Dublín en 1581, fue arzobispo de Armagh y primado de la Iglesia de Inglaterra. Dicho arzobispo estaba firmemente convencido de que se podía calcular con exactitud la fecha del Génesis (A5). Según estos cálculos Adán fue creado por Dios en el año 4004 antes de Cristo, durante el transcurso de la noche del 23 de octubre. Por consiguiente, el Génesis debió comenzar el día 18 de octubre del mismo año. En consecuencia la edad de la tierra, y de la vida sobre ella, debería ser aproximadamente 5.600 años.

En consideración a que las complejas reacciones químicas de los seres vivos se realizan en un medio acuoso, constituyendo ellos verdaderos reactores químicos, estos organismos debieron llevar consigo el medio hídrico original, razón por la cual conservaron para siempre la composición

química de los mares precámbricos en su interior, desarrollando múltiples mecanismos de regulación, de gran eficiencia, para preservar la 'constancia del medio interno', con lo cual se podía asegurar el normal funcionamiento de la totalidad de órganos y sistemas. Es un hecho realmente extraordinario, que todos los seres vivos —tanto acuáticos como terrestres— hayan preservado en su patrimonio genético los mecanismos de autorregulación capaces de estabilizar la concentración del agua en el organismo, así como la proporción exacta de las sales, de sodio, de potasio y de calcio, entre otras.

La sal común (NaCl) es esencial para el mantenimiento del balance osmótico de los líquidos corporales, así como para la actividad eléctrica de los tejidos excitables (nervios y músculos), para el equilibrio ácido-básico del organismo, para la secreción del ácido clorhídrico (HCl) en el estómago, y del bicarbonato de sodio (NaHCO_3) del jugo pancreático. Es por estas razones que en todos los animales —excepto algunos animales marinos— existen receptores nerviosos sensibles a la salinidad de los alimentos y de los líquidos que se ingieren, y de este modo se regula la apetencia por la sal (A3). Por otra parte, la eliminación de agua y de sales es controlada por el riñón y por el intestino; de modo que la concentración de las diversas sales en el plasma sanguíneo se mantiene siempre constante. También la concentración de la glucosa (aproximadamente de 1 gramo por litro) es regulada por el sistema neuro-endocrino, con lo cual se asegura el aporte energético a los órganos 'glucosa-dependientes', entre los que cabe mencionar principalmente al sistema nervioso central.

Mientras que en el interior de los organismos se preserva la composición hidro-electrolítica, que corresponde a la de los mares precámbricos, el agua de los mares actuales ha ido cambiando paulatinamente, llegando a ser mucho más concentrada, que el agua de mar hace más de 500 millones de años (Tabla 1).

Pero no sólo ha cambiado la composición química del agua de mar en el transcurso de los tiempos, sino que la distribución de la tierra y de los mares se ha modificado substancialmente, si se compara la geografía actual con la de las épocas remotas. Así, de acuerdo a la teoría formulada en 1912 por el meteorólogo alemán Alfred Wegener, acerca de la deriva de los continentes (A7), así como de la tectónica de placas (A12), se sabe que en la época precámbrica todos los continentes formaban una sola masa de tierra (A8), la que se conoce como *Pangea* (del Griego: *pas* = todo, entero, completo; *ges* = tierra; como cuerpo en el espacio). En aquella época (Fig. 9) los mares formaban una sola masa hídrica, que se designa como *Panthálassa* (*pas* = todo, entero, completo; *thálassa* = mar). Cabe recordar que hace 125 millones de años (período Cretáceo Inferior), Africa y Sudamérica

TABLA 1
COMPARACION DE LAS CARACTERISTICAS FISICO-QUIMICAS DEL SUERO
FISIOLOGICO Y DEL AGUA DE LOS MARES ACTUALES

Item	Variable fisico-química	Suero fisiológico	Agua de los mares actuales
1	Cloruro de sodio: NaCl (g/l)	8.00	23.50
2	Cloruro de potasio: KCl (g/l)	0.20	0.72
3	Cloruro de calcio: CaCl ₂ (g/l)	0.20	1.00
4	Cloruro de magnesio: MgCl ₂ (g/l)	0.10	4.96
5	Bicarbonato de sodio: NaHCO ₃ (g/l)	1.0	—
6	Fosfato ácido de sodio: NaH ₂ PO ₄ (g/l)	0.05	—
7	Sulfato de sodio: Na ₂ SO ₄ (g/l)	—	3.94
8	Salinidad: (g/kg de agua)	9.55	34.12
9	Descenso del punto crioscópico (°C)	-0.56	-1.91
10	Cationes o aniones, totales (mEq/l)	150	600
11	Acidez iónica (pH)	7.35	7.5-8.1

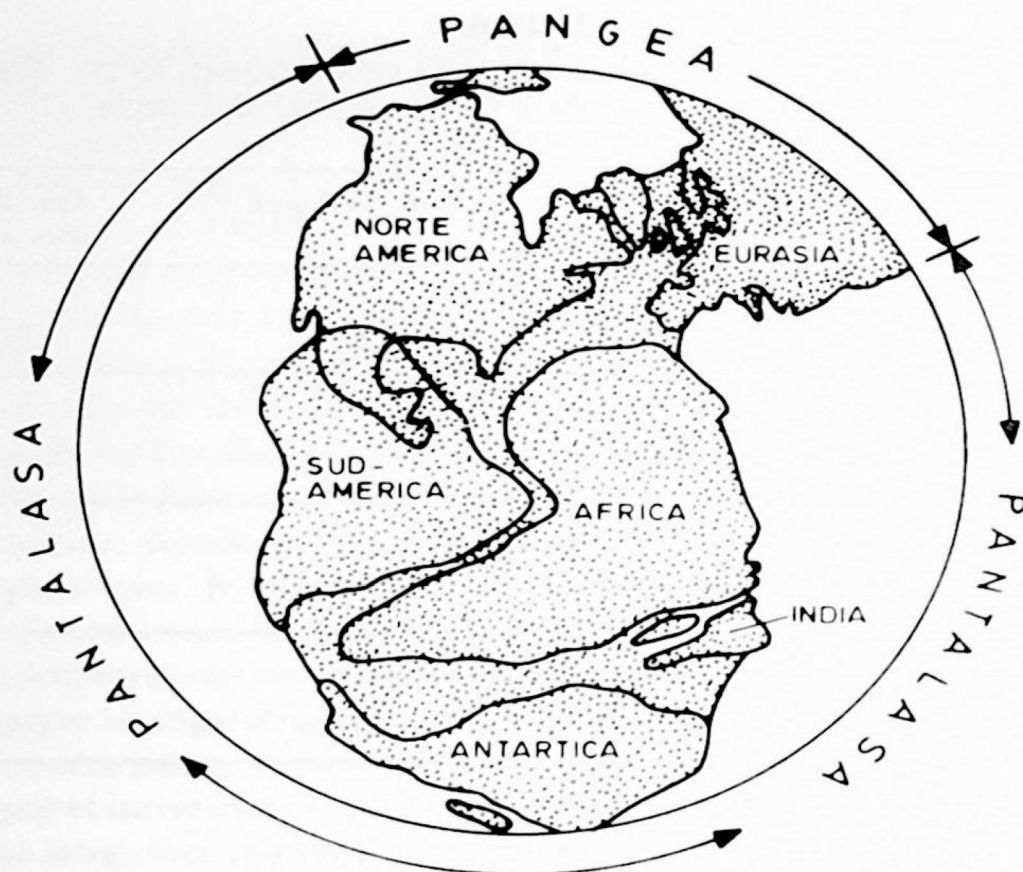


Fig. 9. Distribución geográfica de continentes y mares en la época precámbrica. (Modificado de Valentine y Moores, A12).

conformaban todavía un solo continente, y que recién hace 80 millones de años (Cretáceo Superior) se separaron, formándose entonces el Océano Atlántico. Además, sólo en ese período geológico se fusionaron Norteamérica y Sudamérica, a nivel del istmo de Panamá.

En consecuencia, a pesar de haber cambiado significativamente la distribución de los mares y de los continentes, la composición química del medio precámbrico se ha mantenido a través de las sucesivas generaciones de los seres vivos en forma inmutable, como un patrimonio ancestral que recuerda la remota época en que se originó la vida sobre la tierra. Este es, precisamente, el significado paleobiológico del 'suero fisiológico', descubierto por Sydney Ringer hace aproximadamente un siglo.

Si se examina con más detención la Tabla 1 se constata la similitud entre la composición química del suero fisiológico —como representante de los mares precámbricos— y los mares actuales. Es muy notable la diferencia en la concentración de todas las sales, la que se refleja en una salinidad

(ítem 8) que es 3.6 veces mayor en el agua de los mares actuales, hecho que se confirma por las diferencias en el punto de congelación (ítem 9), el que es 3.4 veces inferior en el agua de mar, como también por la equivalencia electroquímica (ítem 10), la que está representada por la suma de todos los aniones y de todos los cationes (la que debe ser igual cuando hay equilibrio electroquímico), la que también es 4 veces mayor en el agua de los mares actuales. La razón de este incremento de la salinidad de los mares se puede atribuir a la evaporación del agua, a su condensación ulterior (nubes), a la precipitación de las lluvias sobre la superficie de la tierra, a la disolución de las sustancias minerales de la tierra, y a la vuelta al mar (ríos) del agua enriquecida en sales, así como en materias inorgánicas y orgánicas. La acidez iónica (Tabla 1, ítem 11) no ha cambiado, lo que quiere decir que la concentración de iones hidrógeno (pH) no ha variado substancialmente en ambos líquidos en el transcurso de más de 500 millones de años de evolución. Cabe señalar, que si se diluye el agua de mar aproximadamente 4 veces, se obtiene una 'solución fisiológica' capaz de preservar la función de órganos y tejidos aislados, siempre que los contaminantes de los mares actuales no estén presentes en concentraciones que puedan ser tóxicas para las células, los tejidos y los diferentes órganos; porque trazas de moléculas extrañas a los organismos bastan para alterar las funciones biológicas (excitabilidad y contractilidad) en forma irreversible.

Si se acepta que la vida se originó en los mares de la época precámbrica, entonces durante la evolución ulterior de los seres vivos, que originalmente estaban rodeados por un ambiente hidrosalino, se presentaron a ellos dos grandes problemas:

- a) cuando estos organismos, perfectamente adaptados al agua de mar, emigraron a los ambientes de agua 'dulce' (término inexacto, que sólo quiere significar lo opuesto a agua 'salada'), cuya composición y salinidad eran totalmente distintas, entonces se originaron serios problemas en la regulación de la presión osmótica intracelular, por cuanto el agua de mar contiene 100 veces más sales que el agua dulce; y
- b) cuando los organismos más evolucionados abandonaron el ambiente marino, de composición química y de temperatura muy uniformes, y colonizaron después la tierra firme, en la cual había cambios notorios, 1º) de la temperatura ambiente (día y noche); 2º) existía el peligro de deshidratación (por evaporación del agua); y 3º) en cuanto a la movilidad de estos organismos ellos se desplazaban ahora en un ambiente gaseoso (aire) de escasa viscosidad, en comparación con la marcada viscosidad del ambiente marino (A1); 4º) había una notable diferencia

en el contenido de oxígeno, si se compara el agua de mar (0.5 volúmenes por 100 ml de agua) con el aire atmosférico (21 volúmenes de O_2 por 100 ml de aire), hecho que modifica substancialmente el aporte de oxígeno necesario para los múltiples procesos metabólicos.

Es interesante señalar, que la composición salina del plasma de los diversos seres vivos es muy semejante, cuando se expresa la concentración de las sales en forma de porcentaje, y si se comparan estos plasmas con las diversas sales que existen en el agua de mar (Tabla 2). Las únicas diferencias, entre los plasmas sanguíneos de diversos animales y el agua de mar actual, se refieren a que los primeros contienen proporcionalmente un poco más de potasio (K) y menos de magnesio (Mg). Empero, esta comparación no debería hacerse con la composición relativa del agua de los mares actuales, sino con la proporción de sales en los mares precámbricos. A este propósito vale la pena señalar que los geólogos han podido reconstruir la composición salina de los mares primitivos (océano arcaico o precámbrico) en los cuales efectivamente había más potasio (K) y menos magnesio (Mg) que en el agua de mar de los océanos actuales (A1).

La adaptación de todos los seres vivos a ambientes acuáticos de diversa salinidad, a la vida en tierra firme, y a la locomoción aérea (aves), se logró en todos los casos manteniendo invariante el 'medio interior', el que está

TABLA 2

COMPOSICION RELATIVA (%) DE LOS LIQUIDOS EXTRACELULARES (PLASMA, LINFA, LIQUIDO INTERSTICIAL) EN LOS DIVERSOS ANIMALES; EN COMPARACION CON LA PROPORCION DE LOS IONES EN EL AGUA DE MAR (SEGUN MACALLUM, CITADO POR BALDWIN, A1, p. 10). A LA CONCENTRACION DE SODIO (Na) SE LE ASIGNA EL 100% (VALOR DE REFERENCIA)

	[%]					
	Na	K	Ca	Mg	Cl	SO ₃
Agua de mar	100	3.61	3.91	12.1	181	20.9
Cangrejo	100	5.62	4.06	11.2	187	13.4
Langosta	100	3.73	4.85	1.72	171	6.70
Tiburón	100	5.75	2.98	2.76	169	—
Rana	100	—	3.17	0.79	136	—
Perro	100	6.62	2.80	0.76	139	—
Hombre	100	6.75	3.10	0.70	129	—

representado específicamente por los líquidos extracelulares, hechos que el insigne fisiólogo francés Claude Bernard (1813-1878) había sintetizado en el siguiente aforismo: *La fixité du milieu intérieur est la condition de la vie libre.*

PERTURBACION LOCAL DEL MEDIO INTERNO POR CAUSAS IATROGENICAS

El 'medio interno' del organismo se refiere al líquido intersticial y a la linfa, los que constantemente se están renovando; por cuanto el ultra-filtrado que se produce a nivel de los capilares sanguíneos (arteriales) se reabsorbe a nivel de los capilares venosos, así como por el sistema de vasos linfáticos. Cada célula del organismo está en contacto con dicho líquido extracelular, en permanente renovación, cuya composición salina es equivalente a la del suero fisiológico, que se ha analizado en el presente trabajo (Tabla 3). Cualquier perturbación en la presión osmótica o en la composición iónica (sodio, potasio, calcio, magnesio, por una parte; cloruros, bicarbonato, fosfatos, sulfato, por otra) afecta directamente al funcionamiento de las

TABLA 3
COMPOSICION QUIMICA DE DIVERSAS SOLUCIONES FISIOLÓGICAS, QUE SON
UTILIZADAS EN REEMPLAZO DEL MEDIO EXTRACELULAR EN DIVERSOS
VERTEBRADOS. LAS CONCENTRACIONES ESTAN EXPRESADAS EN MILIGRAMOS DE
SAL POR LITRO DE AGUA DESTILADA

Substancia	Fórmula	Solución Ringer para anfibios (mg/l)	Solución Ringer para mamíferos (mg/l)	Solución de Tyrode para mamíferos (mg/l)
Cloruro de sodio	NaCl	6500	9000	8000
Cloruro de potasio	KCl	140	420	200
Cloruro de calcio	CaCl ₂	120	250	200
Bicarbonato de sodio	NaHCO ₃	200	—	1000
Cloruro de magnesio	MgCl ₂ · 6H ₂ O	—	—	100
Fosfato monosódico	NaH ₂ PO ₄ · H ₂ O	—	—	50
Glucosa	C ₆ H ₁₂ O ₆	—	—	1000

células correspondientes. Por estas razones, la inyección subcutánea o intramuscular de medicamentos solubles en agua, perturbará —en menor o mayor grado— la normalidad del medio extracelular local, y con ello a la homeostasis intracelular. No obstante, la más significativa es la perturbación osmótica, que causa una transferencia de agua desde el interior de la célula hacia el intersticio, o viceversa, dependiendo el sentido de dicha transferencia de si el líquido inyectado es más o menos concentrado que el protoplasma celular, cuya presión osmótica es aproximadamente 1/3 molar (igual a 7.5 atmósferas o a un descenso del punto crioscópico = -0.56°C). Por otra parte, si la solución inyectada carece de todos los iones que normalmente se encuentran en el líquido extracelular, como sucede por ejemplo con la inyección subcutánea o intramuscular de 'agua destilada', entonces no sólo habrá un efecto osmótico (perturbación de la isotonía) sino también de la relación iónica (isoionía). La consecuencia de esta doble perturbación es la estimulación anormal y muy intensa de las terminaciones nerviosas libres, que se encuentran en todos los tejidos del organismo, lo que dará lugar a la sensación dolorosa, que es un índice inequívoco de una alteración profunda del medio intracelular local. Estas conclusiones —de índole teórica— se han podido confirmar experimentalmente en el ser humano (Lindahl, A9), cuando dicho autor inyectó por vía subcutánea (0.1 ml) soluciones de diferente concentración (cambio de la presión osmótica) y de diversa composición salina (cambios iónicos). El dolor experimentado por el sujeto, al que se le había inyectado alguna de estas soluciones en cantidades mínimas (0.1 ml), era muy severo cuando la solución problema era muy diferente del suero fisiológico (Fig. 10), es decir, muy concentrada o muy diluida, muy ácida o muy alcalina, o bien con exceso de algunos iones, como los de potasio (K), por ejemplo, que normalmente son iones intracelulares (A6). También la duración del dolor, por inyección subcutánea de 0.1 ml de diversas soluciones, depende de la naturaleza de la sustancia administrada (Fig. 11), siendo el dolor más persistente ($1\frac{1}{2}$ minuto) cuando la solución es hipertónica, y de corta duración (10 segundos) cuando la solución es de naturaleza ácida (exceso de iones hidrógeno), debido a que éstos son neutralizados muy rápidamente por los tampones del líquido intersticial (bicarbonato, fosfato y proteínas).

En conclusión, no debería utilizarse en Medicina el 'agua destilada' como vehículo de medicamentos que se administran por vía subcutánea o intramuscular; sino que todos los fármacos deberían inyectarse disueltos en suero fisiológico (Tabla 3), por ser éste 'isotónico' (igual presión osmótica que el líquido intersticial) e 'isoiónico', porque contiene los iones en la debida proporción, especialmente los de sodio, potasio, calcio y de hidróge-

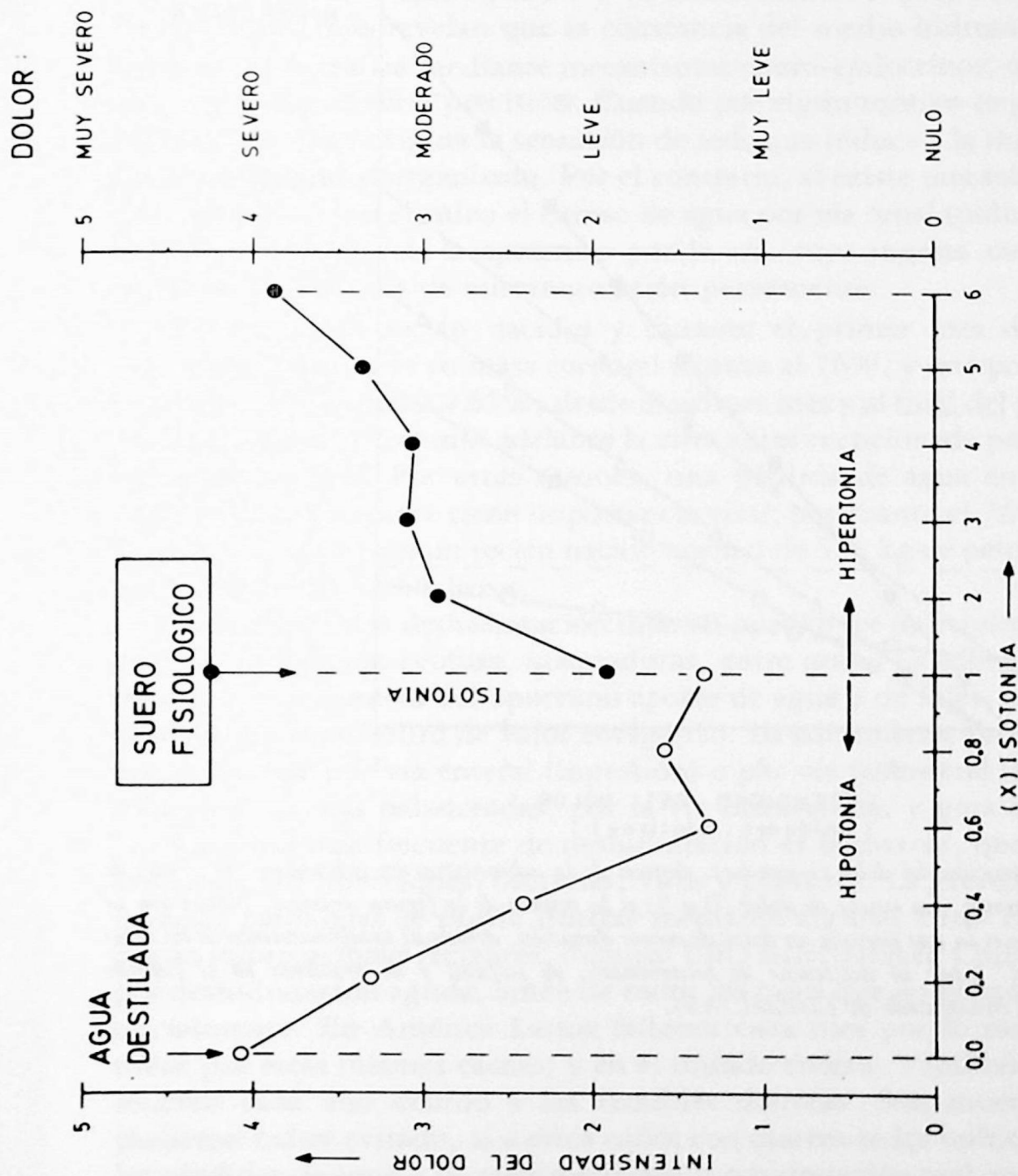


Fig. 10. Intensidad del dolor (ordenadas) en función de la tonicidad del líquido inyectado (abscisas), después de la administración subcutánea de 0.1 ml de diversas soluciones en seres humanos normales. Nótese el escaso dolor de la inyección isotónica (suero fisiológico, cuya tonicidad es = 1), en comparación con soluciones hipotónicas o hipertónicas (Modificado de Lindahl, A9).

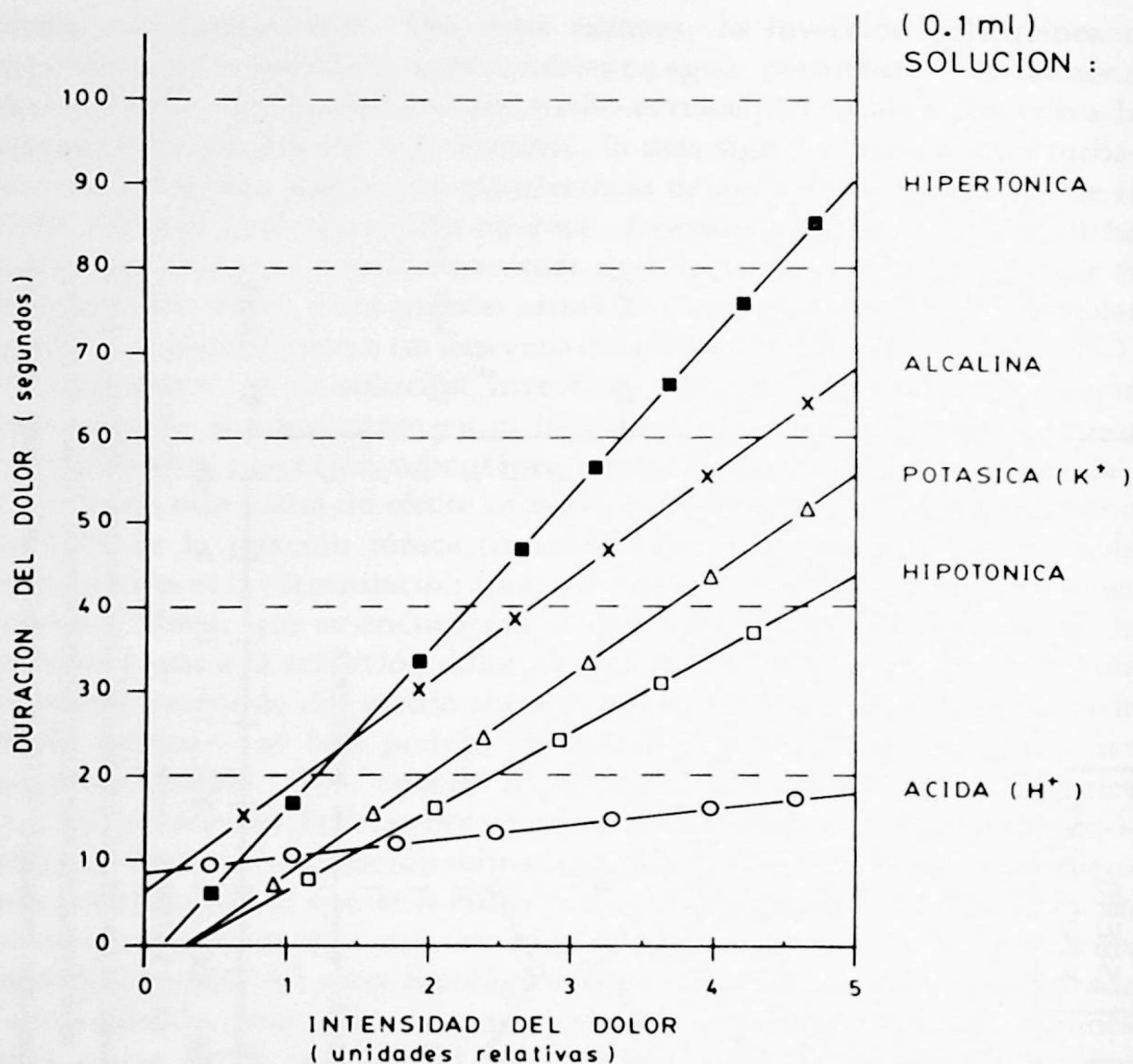


Fig. 11. Duración del dolor (segundos), después de la administración subcutánea (0.1 ml) de diversas soluciones. La escala de dolor (0 a 5) es la misma de la figura anterior. Nótese que la solución ácida es la que provoca un dolor de menor duración, debido al tamponamiento de los iones hidrógeno (H^+) por la existencia de bicarbonato, de fosfatos y de proteínas en el líquido intersticial. (Modificado de Lindahl, A9).

no. Solamente así se evitaría el dolor innecesario, el que desafortunadamente es 'iatrogénico' (causado por el médico), y por consiguiente dará origen a una grave perturbación local del medio interno, que afectará a la morfología y a la fisiología de todas las células en la vecindad del sitio de inoculación.

TRASTORNOS HIDROSALINOS EN PEDIATRIA

En consideración al hecho de que en el ser humano adulto el 60% de su peso corporal es agua, lo que equivale a 42 litros cuando el peso corporal es de 70 kg, estas cifras revelan que la constancia del medio hidrosalino de los organismos se realiza mediante mecanismos neuro-endocrinos, que funcionan con extraordinaria precisión. Cuando por algún motivo se produce un déficit de agua se origina la sensación de sed, que induce a la ingestión del agua que le falta al organismo. Por el contrario, si existe una sobrehidratación, el organismo elimina el exceso de agua por vía renal (poliuria). Algo semejante sucede con la apetencia por la sal, cuya ingesta también está sujeta a mecanismos de autorregulación permanente.

En los niños recién nacidos y durante el primer mes de vida, el porcentaje de agua de su masa corporal alcanza al 76%, y este porcentaje se reduce paulatinamente a 65%, desde el primer mes y al final del primer año de vida, para alcanzar más adelante la cifra antes mencionada para los seres humanos adultos. Por estas razones, una pérdida de agua en un recién nacido o en un lactante tiene importancia vital; por cuanto el 76% del peso corporal en agua para un recién nacido normal de 3.5 kg de peso equivale a nada menos que 2.66 litros.

Las causas de la deshidratación infantil pueden ser múltiples: vómitos, diarrea, sudoración profusa, quemaduras, entre otras. La supervivencia de estos niños dependerá del oportuno aporte de agua y de sales, así como de glucosa, un metabolito de valor energético. La administración hidrosalina puede hacerse por vía enteral (ingestión) o por vía parenteral (infusión de soluciones salinas balanceadas, por la vía intravenosa, y gota a gota).

La causa más frecuente de deshidratación es la diarrea, que puede ser originada por infecciones: bacterias, virus y parásitos. La gravedad de estas diversas patologías se puede ilustrar mediante algunas cifras estadísticas. Según informaciones recientes, durante 1985 fallecieron en Chile 238 niños por deshidratación aguda, amén de todos los casos que no se han registrado oficialmente. En América Latina fallecen cada mes por lo menos 6.000 niños por estas mismas causas, y en el mundo entero, 5 millones de niños mueren cada año debido a las temibles diarreas. Son muertes que se pudieron haber evitado, si a estos niños con diarrea se les hubiese repuesto las pérdidas de agua y de sales mediante la rehidratación oral oportuna y en la cantidad requerida en cada caso. A este propósito, es interesante señalar que el líquido de reposición tiene como componentes principales las sustancias que se encuentran en el comportamiento extracelular del organismo (plasma, linfa y líquido intersticial), y las que el mismo Dr. Sydney Ringer

estudiara hace un siglo para preservar el funcionamiento de los órganos aislados (corazón, músculo y nervio), es decir: cloruro de sodio (sal común), cloruro de potasio, cloruro de calcio y bicarbonato de sodio, a lo cual sólo habría que agregar la glucosa como sustancia de valor energético (4 kilocalorías por gramo de glucosa). De esta manera tan simple se puede prevenir la deshidratación del organismo y evitar la muerte por acidosis, hipopotasemia, hipotensión arterial, produciéndose finalmente un estado de shock, que es irreversible en las fases finales de una deshidratación severa. En la actualidad, en la mayoría de los países se expende en las farmacias pequeños sobres que contienen las sales y la glucosa en la proporción adecuada: el contenido de dicho sobre se agrega a 1 litro de agua previamente hervida, lo que en conjunto constituirá una verdadera 'solución fisiológica', que la madre puede administrar por vía oral y sin peligro en cuanto el niño presente un cuadro diarreico u otro síndrome causante de deshidratación. Por otra parte, en estos casos la lactancia materna debe continuar, porque la leche materna, además de su gran valor alimenticio, aporta al niño anticuerpos de origen materno, así como ciertas albúminas de propiedades quelantes, las que son capaces de fijar el fierro, con lo que se reduce la multiplicación bacteriana de la flora intestinal.

Cuando el Dr. Ringer descubrió su célebre 'solución salina' jamás pensó que este hallazgo de laboratorio algún día tendría enormes implicancias en la Medicina práctica, particularmente en el tratamiento del cólera y de la deshidratación infantil, que cobra millones de víctimas cada año y que perfectamente podrían evitarse administrando oportunamente agua, sales y glucosa a estos enfermos.

EL COLERA:

UN PARADIGMA DE PATOLOGIA HIDROSALINA

En la mayoría de las enfermedades, tanto médicas como quirúrgicas, se producen —en menor o mayor grado— alteraciones del equilibrio hidrosalino y ácido-básico. Sin embargo, existe una enfermedad gravísima, el cólera, en la cual el trastorno principal radica en un marcado déficit de agua y de sales, el que puede ser de tal magnitud que llega a ser la causa de muerte, siempre que en dichos enfermos no se corrija oportunamente este trastorno hidro-electrolítico, administrando cantidades adecuadas de agua y de sales. Por estas razones se justifica un somero análisis de los hallazgos más relevantes que presenta esta enfermedad, que en algunas regiones del globo es 'endémica', y que en ciertos períodos se convierte en una verdadera

'epidemia'; se habla de 'pandemia' cuando una enfermedad se propaga a toda la población. Así, por ejemplo, entre los años 1960-1970 el cólera apareció en Indochina, se propagó a los países del Pacífico Sur-Occidental, después al Medio Oriente, para alcanzar al África, a Rusia, e incluso a muchos países europeos.

En síntesis, puede decirse, que el cólera es una grave enfermedad, causada por un bacilo en forma de coma (*Vibrio cholerae*) y que posee un flagelo único. Dicha enfermedad se propaga con enorme facilidad en los países en los cuales las condiciones higiénicas son deficientes, pues se transmite por el agua contaminada con materias fecales. Por lo general, la mortalidad del cólera sobrepasa el 50%. Al examen anátomo-patológico no se constatan lesiones del intestino delgado, ni del grueso, y jamás se observan ulceraciones en la mucosa intestinal como sucede con muchas otras afecciones gastro-intestinales. Tampoco se encuentra sangre o secreción purulenta en el contenido intestinal. En el cólera se trata principalmente de una perturbación de carácter funcional: congestión capilar, dilatación de los vasos linfáticos, excesiva secreción intestinal, excreción de un líquido que es igual al plasma sanguíneo, por cuanto el contenido intestinal es acuoso, rico en sales de sodio, de potasio y de bicarbonato de sodio.

La causa de la perturbación hidrosalina se debe a que el germen —que no invade al resto del organismo— se localiza exclusivamente en el tubo digestivo, donde libera una sustancia venenosa (enterotoxina), que inhibe la absorción del agua y de las sales a nivel de las vellosidades intestinales, por estimulación de la *adenilciclase*, una enzima de la membrana celular. Al mismo tiempo se incrementa la secreción del agua proveniente del plasma sanguíneo, que se vierte hacia el interior del intestino, conjuntamente con los cloruros y el bicarbonato. Este es el origen de la profusa diarrea que afecta a estos pacientes, y por consiguiente, ella significa un dramático drenaje de agua y de sales provenientes del espacio extracelular del organismo. Por lo tanto, la triada característica del cólera es: diarrea, acidosis e hipopotasemia; una conjunción de factores que por sí sola puede causar la muerte del enfermo. La diarrea —con abundantes mucosidades— tiene la apariencia de 'agua de arroz'; la acidosis (acumulación de iones hidrógeno en la sangre) se debe a las pérdidas de los iones bicarbonatos (sustancia amortiguadora o tampón); la hipopotasemia (déficit de iones potasio en la sangre) se debe a la excreción anormal de este ion intracelular, debido a la diarrea. Si no se corrigen estos graves trastornos se produce una acentuada deshidratación, una disminución de la presión arterial sistémica, y eventualmente la muerte por shock hipopotasémico.

El tratamiento, que debe ser precoz e intensivo, se concentra en la

infusión parenteral de agua y de sales en la adecuada proporción, con lo cual a los 5 a 7 días cesa la diarrea, reduciéndose así la mortalidad a 1 por mil, en vez del 500 por mil en los enfermos no tratados.

EPILOGO

El Dr. Schnepf (B8), al comentar la vida y obra de Sydney Ringer, afirma que muchos médicos alcanzan gran notoriedad en el transcurso de su vida profesional y que más tarde son olvidados casi por completo. Por el contrario, otros son ignorados en vida, pero que según la opinión de los historiadores y debido a la relevancia de sus descubrimientos y de sus contribuciones científicas, son recordados para siempre, cuando los nuevos conocimientos logran modificar los fundamentos mismos de la Medicina. En verdad, muy pocos hombres han logrado ambos objetivos. Sydney Ringer fue uno de ellos, ya que en vida fue un notable clínico y un gran educador, así como un autor de éxito internacional por su *Manual de Terapéutica*. Por otra parte, realizó descubrimientos trascendentales en relación con la acción de algunas sustancias inorgánicas (sodio, potasio, calcio) sobre los procesos biológicos fundamentales (contracción muscular, coagulación de la sangre y de la leche), estudios que dieron lugar a un líquido artificial (solución salina balanceada de Ringer), que asegura la supervivencia de los órganos aislados (corazón, nervios y músculos), y que en la Medicina práctica significó la posibilidad de sustituir a la sangre y al líquido intersticial en casos de deficiencia (hemorragia, quemadura, diarrea, vómitos), con lo cual fue posible restablecer el equilibrio hidrosalino en estos pacientes, cuyo pronóstico era por lo general muy malo, dada la gravedad de la enfermedad principal.

No obstante, la posteridad recuerda al Dr. Ringer más como investigador que como médico, a pesar de que él mismo decía que era "médico de profesión y hombre de ciencia por afición (amateur)".

Otra lección que se desprende del estudio de la vida y de la obra de Sydney Ringer es que el descubrimiento más trascendental lo realizó 'por casualidad', debido a que el auxiliar de laboratorio utilizó, por un error involuntario, 'agua de la llave' en vez de 'agua destilada'. Este tipo de hallazgo científico casual se conoce como *Serendipity*, un neologismo inventado por el eminente fisiólogo de la Universidad de Harvard, el Dr. Walter B. Cannon, y que se refiere a una antigua novela de Horace Walpole (1754), en la que figuran tres príncipes de Serendip, antiguo nombre de la isla de Ceylán —hoy Sri Lanka— quienes, en el transcurso de sus viajes, hacían

notables descubrimientos debido a la intervención del azar, así como a la sagacidad de los tres príncipes, personajes novelescos que se han convertido con el tiempo en el paradigma de la influencia del azar en la investigación científica.

REFERENCIAS

A) REFERENCIAS EN EL TEXTO

1. BALDWIN, E.: *An Introduction to Comparative Biochemistry*. Cambridge: University Press, 1949.
2. BOUREAU, E.: *Au précambrien: naissance du monde vivant*. Recherche, 7:541-551, 1976.
3. DETHIER, V.G.: *The taste of salt*. Am. Scient. 65(6):744-751, 1977.
4. DICKERSON, R.E.: *Chemical evolution and the origin of life*. Scient. Am. 239:62-78, 1978.
5. ERBEN, H.K.: *Die Entwicklung der Lebewesen*. Spielregeln der Evolution. München: Piper, 1976 (p. 43).
6. HUCHON, P.: *Quand la terre n'était qu'un continent*. Recherche, 15:530-533, 1984.
7. HALLAN, A.: *Alfred Wegener and the hypothesis of continental drift*. Scient. Amer. 232(2):88-97, 1975.
8. LINDAHL, O.: *Experimental skin pain induced by injection of water-soluble substances in humans*. Acta Physiol. Scand. 51:Suppl. 179, 1961.
9. MAYR, E.: *Evolution*. Scient. Am. 239:39-47, 1978.
10. NINIO, J.: *L'évolutionisme et les origines de la vie*. Recherche, 7:325-334, 1976.
11. VALENTINE, J.W., MOORES, E.M.: *Plate tectonics and the history of life in the oceans*. Scient. Am. 230(4):80-89, 1974.

B) OBITUARIOS ACERCA DE S. RINGER

1. SYDNEY RINGER: (Obit.) Brit. Med. J., 1910, 2:1384-1386.
2. SYDNEY RINGER: (Obit.). Lancet, 1910:2:1386.
3. EDWARD ALBERT SCHÄFER: *Sydney Ringer, 1835-1910*. Proc. Roy. Soc. (Lond.) 84:i-iii, 1912.
4. MOORE, B.: *In memory of Sydney Ringer (1835-1910)*. Bio-Chem. J., Liverpool, 1911, 5:i-xix.
5. SIR HUMPHRY DAVY ROLLESTONE: *Ringer, Sydney*. Dict. Nat. Biogr. 2^d Suppl., N° 3, 1912, p. 200.
6. THE LATE DR. SYDNEY RINGER: (Obit. H.B.S.) Univ. Coll. Hosp. Mag. 1:85-88, 1910.

7. DE WOLF, W.C.: *Sydney Ringer (1835-1910)*. Invest. Urol. 14(6):500-501, 1977.
8. SCHNEPP, K.H.: *Sydney Ringer (1835-1910)*. Sangamon Countr. Med. Soc., 38(1):11-19, 1973.
9. J.L.J.: (Obit.). *Sydney Ringer (1835-1910)*. Univ. Coll. Hosp. Mag. 36(3):182-183, 1951.
10. SYDNEY RINGER (Obit.). The Lancet, 88/2:1386-1387, 1910.
11. SYDNEY RINGER (1835-1910), *Clinician and Pharmacologist*. JAMA. 206(11):2515-2516, 1968.
12. SIR JOHN ROSE BRADFORD: *Sydney Ringer*. Univ. Coll. Hosp. Mag. 10(1):105-110, 1925.

C) PRINCIPALES TRABAJOS FISIOLÓGICOS DE S. RINGER Y COLABORADORES

1. RINGER, S.: *Regarding the action of hydrate of soda, hydrate of ammonia, and hydrate of potash on the ventricle of frog's heart*. J. Physiol. (Lond.) 3:195-202, 1880-1882.
2. RINGER, S.: *Concerning the influence exerted by each of the constituents of the blood on the contraction of the ventricle*. J. Physiol. (Lond.) 3(5):3-16, 1882.
3. RINGER, S.: *A further contribution regarding the influence of the different constituents of the blood on the contraction of the heart*. J. Physiol. (Lond.) 4:29-42, 1883.
4. RINGER, S.: *An investigation regarding the action of rubidium and caesium salts compared with the action of potassium salts on the ventricle of the frog's heart*. J. Physiol. (Lond.). 4:370-379, 1883.
5. RINGER, S.: *A third contribution regarding the influence of the inorganic constituents of the blood on the ventricular contraction*. J. Physiol. (Lond.). 4(2):221-224, 1883.
6. RINGER, S.: *The influence of saline media on fishes*. Proc. Physiol. Soc. 4:vi-viii, 1883.
7. RINGER, S. and H. SAINSBURY: *Investigations into the physiological action of barium chloride*. Brit. Med. J., Aug. 11, 1883.
8. RINGER, S.: *On the mutual antagonism between lime and potash salts, in toxic doses*. J. Physiol. (Lond.). 5:247-254, 1884.
9. RINGER, S.: *Concerning the action of calcium, potassium and sodium salts upon the eel's heart and upon the skeletal muscle of the frog*. J. Physiol. (Lond.) 8:15-19, 1887.
10. RINGER, S.: *A further contribution regarding the effect of minute quantities of inorganic salts on organised structures*. J. Physiol. (Lond.). 7(2):118-127, 1887.
11. RINGER, S.: *Further experiments regarding the influence of small quantities of lime*

potassium and other salts on muscular tissue. J. Physiol. (Lond.). 7(4):291-308, 1887.

12. RINGER, S. and MURELL, W.: *Concerning the action of chloride of potassium on the nervous system of frogs.* J. Anat. and Physiol. (Lond.) 12:54-57, 1887, 1888.

D) TRABAJOS FARMACOLOGICOS DE S. RINGER Y COLABORADORES

1. RINGER, S.: *The action of veratria on the ventricle of the frog's heart.* Arch. Med. (N. York). 7(1):1-9, 1882.
2. RINGER, S. and H. SAINSBURY: *On the influence of certain drugs on the period of diminished excitability.* J. Physiol. (Lond.). 4(6):350-364, 1883-1884.
3. RINGER, S. and H. SAINSBURY: *Note on some experiments with ergotine.* Brit. Med. J., Jan. 19, 1884.

AGRADECIMIENTOS

El autor se complace en agradecer al *The Wellcome Institute for History of Medicine* de Londres que gentilmente le hizo llegar una excelente fotografía del Dr. S. Ringer, por intermedio del *The British Council* en Santiago.

Especial gratitud le merecen las exhaustivas informaciones que obtuvo sobre la vida y obra del Dr. S. Ringer de parte del Prof. Dr. Ralph H. Kellogg, Department of Physiology, School of Medicine, University of California, San Francisco, USA.

Finalmente, su sincero reconocimiento al Prof. Dr. Osvaldo Cori, por haberle proporcionado la valiosa información sobre el libro de Bioquímica Comparada del profesor E. Baldwin.

ESPAÑA Y AMÉRICA
EN LA HISTORIA
1492-1992