

UNIVERSIDAD NACIONAL DE EVA PERON

FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS

"APLICACION CLINICA DE LAS

RESINAS DE INTERCAMBIO IONICO"

TESIS DOCTORAL DE:

EDGARDO SANTIAGO ETCHEVARRIA

AÑO 1952

PADRINO DE TESIS:

Dr. HECTOR VICENTE CAINO

MINISTERIO DE EDUCACION

UNIVERSIDAD NACIONAL DE EVA PERON

AUTORIDADES

RECTOR:

Ing. Carlos Pascali

VICERRECTOR:

Dr. Pedro Guillermo Paternosto

SECRETARIO GENERAL:

Dr. Carmelo Pucciarelli

PROSECRETARIO GENERAL:

Dr. Juan Carlos Nievas

SECRETARIO ADMINISTRATIVO:

D. José Muñoz

CONTADOR GENERAL:

D. Enrique Jorge Mateo Barbier

CONSEJO UNIVERSITARIO

Prof. Dr. Alberto Gascón

Prof. Dr. José P. Uslenghi

Prof. Dr. José F. Molfino

Prof. Dr. Pedro Guillermo Paternosto

Prof. Dr. Carlos María Arispe

Prof. Dr. Nicolás Gelormini

Ing. Agr. José María Castiglioni

Ing. Manuel Ucha Udabe

Ing. José J. Vidal

FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS

AUTORIDADES

DECANO:

Prof. Dr. Alberto Gascón

VICEDECANO:

Prof. Dr. José P. Uslenghi

SECRETARIO:

Dr. Flavio J. Briasco

PROSECRETARIO:

Don Rafael G. Resa

CONSEJO DIRECTIVO

Prof. Dr. José P. Uslenghi

Prof. Dr. Carlos Fleriani

Prof. Dr. Fidel A. Maciel Crespo

Prof. Dr. Enrique C. Baldassarre

Prof. Dr. Valentín C. Girardi

Prof. Dr. Ernesto L. Othaz

Prof. Dr. Aldo E. Imbriano

Prof. Dr. Francisco Martone

Prof. Dr. Pedro A. Crocchi

Prof. Dr. Manuel M. del C. Torres

UNIVERSIDAD NACIONAL DE EVA PERON

FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS

PROFESORES HONORARIOS

Dr. Rophille Francisco  
Dr. Greco Nicolás V.  
Dr. Soto Mario L.

PROFESORES TITULARES

Dr. Arguello Diego M.-Cl. Oftalmológica  
" Baldassarre Enrique C.-F.F.Y.T. Terapéutica  
" Bianchi Andrés C.-Anatomía y F. Patológicas  
" Cairo José A.-Patología Quirúrgica  
" Canestri Inocencio F.-Medicina Operativa  
" Carreño Carlos V.-Higiene y Medicina Social  
" Cervini Pascual R.-Cl. Pediatría y Puéricult.  
" Corazzi Eduardo S.-Patología Médica Ia.  
" Christmann Federico E.B.-Cl. Quirúrgica IIa.  
" D'Ovidio Francisco E.E.-Pat. y Clin. Tuberculos.  
" Echave Dionicio-Física Biológica  
" Errecart Pedro L.-Cl. Otorrinolaringológica  
" Floriani Carlos -Parasitología  
" Gandolfo Herrera Roberto I.-Cl. Ginecológica  
" Gascon Alberto-Fisiología y Psicología  
" Girardi Valentín C.-Ortopedia y Traumatología  
" Irigoyen Luis-Embriología e H. Normal  
" Lambre Romulo R.-Anatomía Ia.  
" Lyonnet Julio H.-Anatomía IIa.  
" Maciel Crespo Fidel A.-Semiología y Clin. Prop.  
" Manso Soto Alberto E.-Microbiología  
" Martínez Diego J.J.-Patología Médica IIa.  
" Mazzei Egidio S.-Clínica Médica I<sup>a</sup>.  
" Montenegro Antonio-Cl. Genitourológica  
" Monteverde Victorio-Clínica Obstétrica  
" Obiglio Julio R.A.-Medicina Legal  
" Othaz Ernesto L.-Cl. Dermatosifilográfica  
" Rivas Carlos I.-Cl. Quirúrgica  
" Rossi Rodolfo-Clínica Médica Ia.  
" Sepich Marcelino-Clínica Neurológica  
" Uelenghi José C.-Radiología y Fisioterapia

UNIVERSIDAD NACIONAL DE EVA PERON

FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS

PROFESORES ADJUNTOS:

- Dr. Acevedo Benigno S. - Quím. Biol. (a cargo Cátedra)  
" Andrieu Luciano M. - Cl. Médica Ia.  
" Barani Luis Teodoro - Cl. Dermatosifilográfica  
" Bach Víctor E. A. - Cl. Quirúrgica Ia.  
" Baglietto Luis A. - Medicina Operatoria  
" Bellingi José - Pat. y Clín. de la Tuberculosis  
" Bigatti Alberto - Cl. Dermatosifilográfica  
" Briasco Flavio J. - Cl. Pediatría y Puericult.  
" Calzetta Raúl V. - Semiología y Cl. Proped.  
" Carri Enrique L. - Parasitología  
" Cartelli Natalio - Cl. Genitourológica  
" Castedo César - Cl. Neurológica  
" Castillo Odena Isidro - Ortopedia y Traumatolog.  
" Ciafardo Roberto - Cl. Psiquiátrica (a cargo Cat)  
" Conti Alcides L. - Cl. Dermatosifilográfica  
" Correa Bustos Horacio - Cl. Oftalmológica  
" Curcio Francisco I. - Cl. Neurológica  
" Chescotta Néstor A. - Anatomía Ia.  
" Crocchi Pedro A. - Radiología y Fisioterapia  
" Dal Lago Héctor - Ortopedia y Traumatología  
" DeLena Rogelio E. A. - Higiene y Medicina Social  
" Dragonetti Arturo R. H. y Medicina Soc. (a. c. cat)  
" Dussaut Alejandro - Medicina Operatoria  
" Dobric Beltran Leonardo L. - Pat. y Clín. Tuberc.  
" Fernandez Audicio Julio C. - Cl. Ginecológica  
" Fuertes Federico - Cl. Enf. Infecc. y Pat. Tropical  
" Garibotto Román C. - Patología Médica IIa.  
" García Olivera Miguel A. - Medicina Legal  
" Giglio Irma C. de - Cl. Oftalmológica  
" Girotto Rodolfo - Cl. Genitourológica (a. c. Cat.)  
" Gotusso Guillermo O. - Cl. Neurológica  
" Guixá Héctor Lucio - Cl. Ginecológica  
" Gorostarzu Carlos M. C. - Anatomía IIa  
" Ingratta Ricardo N. - Cl. Obstétrica  
" Imbriane Aldo E. - Fisiología y Psicología  
" Lascano Eduardo F. - Anatomía y F. Patológicas  
" Legascio Juan - Patología Médica Ia.  
" Loza Julio C. - Higiene y Medicina Social  
" Lozano Federico S. - Clínica Médica Ia.  
" Mainetti José María - Cl. Quirúrgica Ia.  
" Martini Juan L. - Cl. Obstétrica  
" Manguel Mauricio - Cl. Médica IIa.  
" Marini Luis C. - Microbiología  
" Martínez Joaquín D. A. - Semiología y Cl. Prop.  
" Matusevich José - Cl. Otorrinolaringológica  
" Meilij Elías - Pat. y Clín. de la Tuberculosis  
" Michelini Raúl T. - Cl. Quirúrgica IIa.  
" Merano Brandi José F. - Cl. Pediatría y Puericult

PROFESORES ADJUNTOS:

- Dr. Morada Julio M.-Radiología y Fisioterapia  
" Nacif Victorio-Radiología y Fisioterapia  
" Naveiro Rodolfo-Patl. Quirúrgica  
" Negrete Daniel Hugo-Patología Médica  
" Pereira Roberto F.-Cl. Oftalmológica  
" Prieto Díaz Herberto-Hist. y Embriol. (a c. curso)  
" Prini Abel-Cl. Otorrinolaringológica  
" Penín Raúl P.-Cl. Quirúrgica Ia.  
" Pelizza Amleto-Medicina Operatoria  
" Riera Juan-Pat. Médica Ia.  
" Sánchez Héctor J.-Pat. Quirúrgica  
" Torres Manuel M. del C.-Cl. Obstétrica  
" Trinca Saul E.-Cl. Quirúrgica IIa.  
" Tau Ramon.-Semiol. y Cl. Propedéutica  
" Tesi Bruno-Cl. Oftalmológica  
" Tropeano Antonio-Microbiología  
" Telesa Emilio-Cl. Otorrinolaringológica  
" Vanni Edmundo C.F.U.-Sem. y Cl. Proped.  
" Vazquez Pedro-Pat. Médica IIa.  
" Votta Enrique A.-Pat. Quirúrgica  
" Zabłudovich Salomon-Cl. Médica IIa.  
" Zatti Herminio L.M.-Cl. Enf. Inf. Pat. Trop. (A c. c.)  
" Resselli Julio-Cl. Pediatría y Pueric.  
" Schapognik Fidel-Cl. Médica IIa.  
" Caine Héctor V.N.-Clínica Médica Ia.  
" Cabarrón Arturo-Cl. Médica Ia.  
" Arditi Rocha René SS.-Cl. Psiquiátrica  
" Martone Francisco-Hig. y Med. Social.-

A mis padres

A mi hermano

A mi novia

## HISTORIA

Data de la antigüedad el empleo empírico del principio del intercambio iónico, y es así que algunos autores relatan procedimientos para purificar el agua por medio de arena. En 1620, Francis Bacon retoma este hecho y lo aplica a la creación de un método para purificar el agua de mar haciéndola circular a través de vasos de tierra. Una reciente interpretación del milagro supuestamente realizado por Moisés al conducir a los Israelitas a través del desierto, permite remontar a esa época la aplicación del intercambio iónico. La conversión, a él atribuída, del agua amarga de Marah en potable, sugiere que las celulosas oxidadas del árbol que introdujo en el agua, entraron en intercambio con los electrolitos amargos que ella contenía, mejorando así su sabor (20). Posteriormente, en "Sylva Sylvarum", Bacon parece visualizar la moderna operación de deionización, varios cientos de años antes de que ésta se materializara. Deben pasar varios años hasta que en 1850 J. Thomas Way, químico consultor de la Real Sociedad de Agricultura de Inglaterra observa el hecho de que añadiendo a un suelo ciertos abonos solubles en agua, del tipo del sulfato o carbonato de amonio y cloruro de potasio, estos permanecían en la tierra y no eran permeabilizados por el

agua superficial, explicándolo entonces por un intercambio de iones con las tierras vegetales, provocándose una absorción de ion amonio y una puesta en libertad de ion calcio, reacción que luego es atribuída a los silicatos alúmino-sódicos existentes en dichas tierras; enorme interés causó este descubrimiento, pero no tuvo gran aplicación hasta años más tarde, ya que las sustancias que poseían estas propiedades eran lentas e ineficaces para provocar cambios, siendo del tipo de los alúmino-silicatos naturales o sintéticos, que por su campo de acción limitado a una estrecha variación de pH, impedían una más amplia explotación. Estos hechos aclaran el problema de porque una invasión transitoria, de una zona agrícola, por aguas del mar, hace imposible el cultivo durante varios años dado que los silicatos insolubles captan el ion so dio. Tal es el tipo de silicato conocido con el nombre de Permutita, zeolita sintética que se usa en procedimientos para ablandar el agua, basado en el hecho de que el agua cargada de sales que le imprimen el sello de dureza, al ponerse en contacto con la Permutita previamente saturada con sal, hace que ésta que es mucho más ávida por el calcio y el magnesio que por el sodio, al que lleva en combinación poco estable, capte los susodichos iones y libere al último, ablandando el agua. Es un proce-

so que puede hacerse indefinido con sólo saturar de sal cada tanto la Permutita.

Es basado en ésto que en la actualidad las necesidades impuestas por la guerra han hecho que se aplique este fenómeno a la transformación del agua salada del mar, en agua potable, para los casos de aviones forzados a descender en alta mar o en los naufragios. Akeroyd, Holmes y Klein han fabricado y puesto en uso un aparato destinado a realizar tal operación.

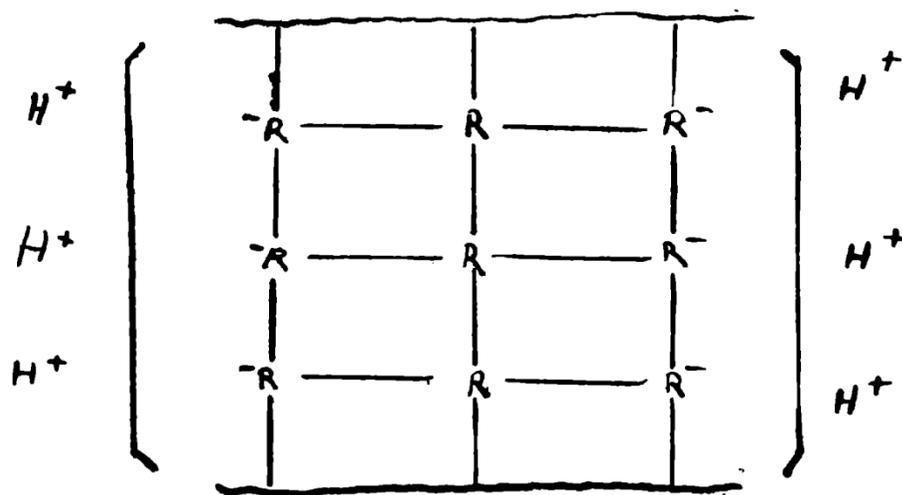
Pero la era moderna en el uso de los "cambia-iones" comienza con el informe de Adams y Holmes, en 1935, en que narran el descubrimiento de que el fenol y ciertas aminas aromáticas al condensarse con formaldehído daban resinas sintéticas insolubles, con caracteres ácidos y básicos respectivamente. Luego se sintetizan otros compuestos, como ciertos polímeros del polistirene que contenían grupos ácidos y básicos, comprobándose que los que llevaban los primeros intervenían en el intercambio de cationes, y los portadores de los segundos, en el recambio de aniones. Se vió asimismo que estas sustancias poseían mayor capacidad de intercambio, eran más estables, y funcionaban a distintos pH lo que las hacía más aptas para su aplicación industrial. Todo esto llevó a un mejor estudio y a la aparición de nuevos cuerpos con

propiedades selectivas más específicas, de modo que el intercambio iónico, hoy día, se ha creado un lugar entre las demás operaciones químicas aplicables a la industria (tales como la destilación, cristalización, y extracción fraccionada). Es así que se las aplicó en la purificación de antibióticos, aislamiento de alcaloides, purinas y aminoácidos, etc.

Es, por otra parte, el comienzo de su aplicación a la Medicina, y la firme creencia de que encierra un campo magnífico de posibilidades terapéuticas y de investigación, lo que motiva el presente trabajo.

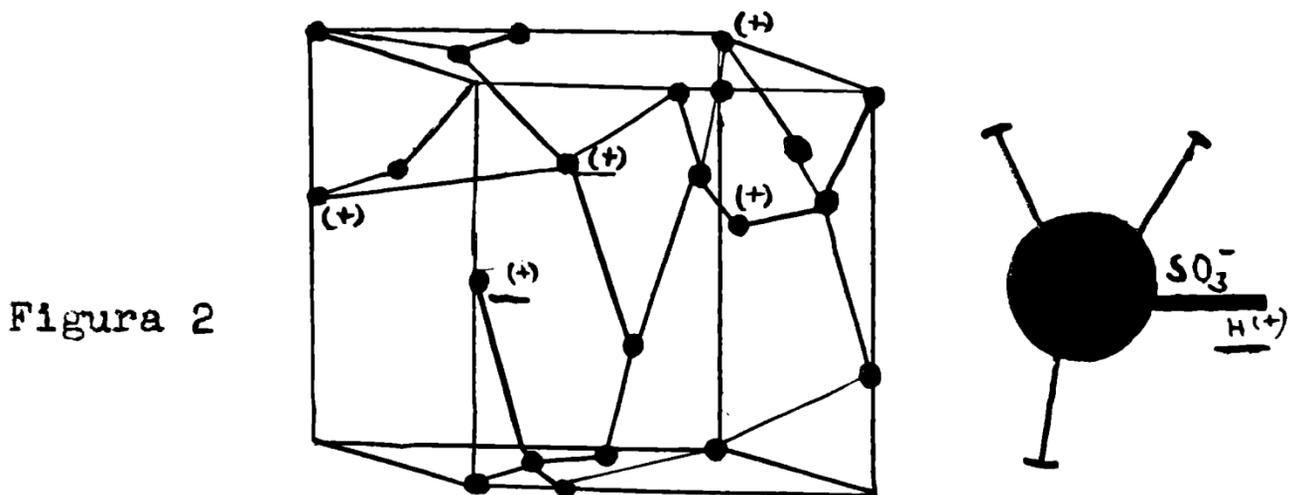
CARACTERISTICAS Y PROPIEDADES DE LAS RESINAS

Las resinas son electrolitos polímeros insolubles, de alto peso molecular, con gran número de enlaces cruzados, que en ciertas circunstancias pueden intercambiar iones con una solución circundante. Pueden compararse, haciendo un burdo símil, a una esponja de propiedades peculiares. Las moléculas de las resinas pueden ser consideradas como sólidos ionizables, en cada una de las cuales un ion multivalente (de alto peso molecular, no difusible, y con una gran cantidad de enlaces cruzados que le proporcionan una enorme superficie interna), está eléctricamente balanceado por un gran número de pequeños iones, difusibles, de carga opuesta. La figura 1 a continuación esquematiza lo que acabamos de decir (1).



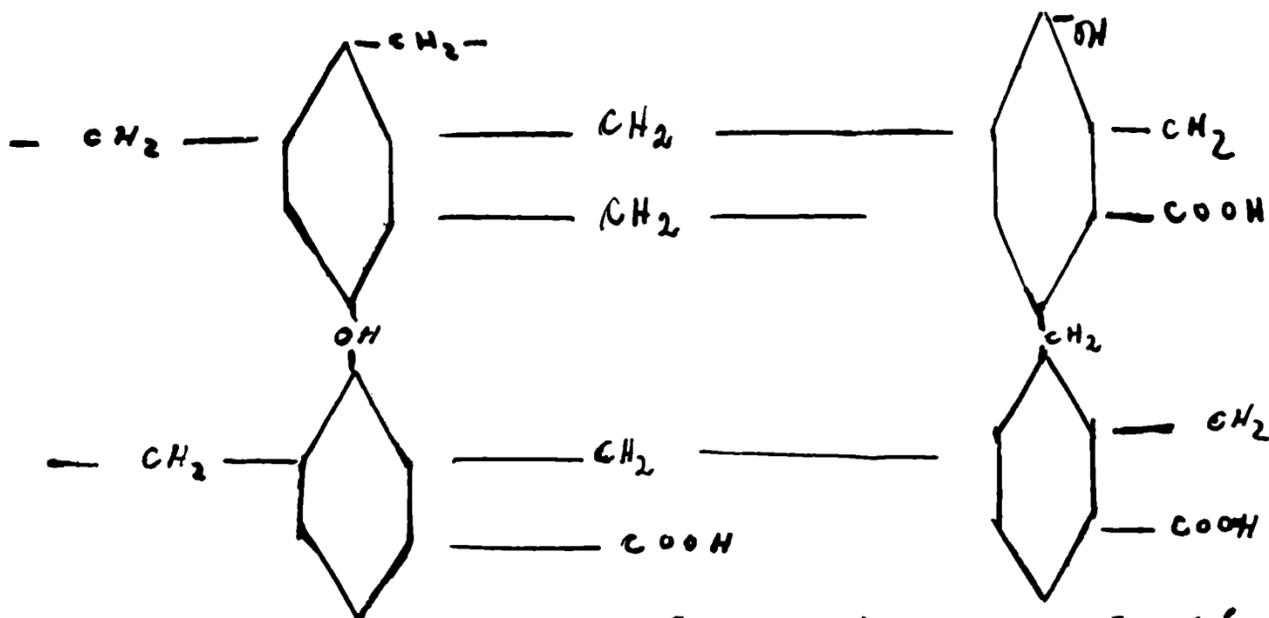
Los elementos arquitectónicos estables no son ionizables y están colocados en el molde enrejado; cada uno de ellos puede captar un ion difusible y este ion intercambiarlo por otro de carga semejante, bajo ciertas condiciones.

Otra manera de representar esquemáticamente a lo dicho anteriormente sería el siguiente dibujo (fig. 2), tomado de Arnold (2), y que representa una molécula de resina polimerizada mostrando el grupo funcional que da los lugares de cambio de iones y los poros que existen entre los elementos moleculares por un lado, y por el otro un elemento molecular único con un grupo funcional agregado y el lugar de cambio.



En cada sitio de cambio, hay pues un grupo funcional fijado, cuya carga es opuesta a la del ion que cambia, y que puede ser en los distintos tipos de resinas un grupo funcional carboxílico ( $-\text{COOH}$ ), sulfónico ( $-\text{SO}_3\text{H}$ ) o fenólico ( $-\text{OH}$ ), pudiendo ser igualmente amínico.

La fórmula química parcial de una resina cambia cationes de tipo carboxílico, es la que se inserta a continuación:



Las resinas en solución acuosa o de otro tipo, toman agua o el solvente en que están colocadas, aumentando de tamaño, pudiendo decirse que en este estado son geles. Esta hinchazón o turgencia se produce porque el ion hidrógeno o cualquier otro ion unido al grupo funcional se ioniza y al hacerlo da lugar a una determinada presión osmótica.

Diversas propiedades poseen las resinas, entre ellas ya habíamos citado la de su insolubilidad en agua, y ahora agregamos lo mismo para los solventes orgánicos como el alcohol, éter, cloroformo, y aún en los ácidos y alcalis. Esta estabilidad permite su empleo en diversas soluciones y a distintos grados de pH, con lo que se soluciona uno de los problemas que primitivamente dificultaban su uso, y aún permite su esterilización por medios físicos o químicos.

En los primeros tiempos se sostuvo que las resinas poseían propiedades anti-sépticas, pero posteriores estudios han permitido

comprobar que en las columnas para intercambio u -  
sadas para el ablandamiento del agua, puede vivir  
y reproducirse una flora microbiana que se nutre  
de desechos orgánicos que arrastra el agua en sus-  
pensión. Las temperaturas de 100° a 120° no alte -  
ran las resinas, por lo que pueden ser esteriliza-  
das por ese medio.

La eficiencia de las resi-  
nas (denominada también potencial de cambio), está  
en relación con la cantidad de miliequivalentes  
(m. eq.) de un electrolito que puede extraer de una  
solución y de la rapidez con que lo hace. Este po-  
tencial de cambio depende de muchos factores, en -  
tre los que podemos enumerar la porosidad de la re-  
sina, o más propiamente el tamaño de los poros de  
la esponja resínica. En efecto, los iones deben po-  
der penetrar fácilmente en el interior de la resi-  
na para poder así ponerse en contacto con los luga-  
res de cambio, por ello una resina de poros am-  
plios permite una más fácil difusión, y una resina  
de poros pequeños retarda el paso a su interior de  
los iones a intercambiar. En relación con esto mis-  
mo está el tamaño de los iones que pasarán a ocu-  
par la situación de los iones desalojados, puesto  
que mientras los iones inorgánicos tales como el  
sodio y el potasio pasan fácilmente de la solución  
al interior del enrejado no ocurre lo mismo con

los iones orgánicos que por su mayor tamaño pueden ver dificultado ese pasaje. Un ejemplo lo tenemos en que la afinidad de una resina para sustituir iones amonio aumenta con el tamaño del cation, llegando a un máximo a partir del cual el mayor tamaño de éste previene su penetración en algunas resinas.

Otro factor que influye sobre el potencial de cambio es la concentración de la resina en la solución, estando en relación directa su aumento con la eficiencia. A la inversa sucederá con el tamaño de las partículas (medida por el tamaño de la malla); pues cuando más pequeñas son, poseen un mayor potencial de cambio.

La "capacidad" de la resina está en relación con el número de cargas negativas por gramo de resina, y la facilidad con que cambia un ion por otro, depende del poder de las fuerzas de atracción entre los aniones negativos y los iones superficiales positivos, por ejemplo. Las primeras resinas poseían muchos enlaces internos, por unidad de carga eléctrica y por ello eran de baja capacidad; las actuales, tienen gran número de cargas eléctricas por carga interna de manera que son intercambiadores más eficientes.

El carácter del grupo funcional es un importante factor que incide sobre

el potencial de cambio, puesto que si es un ácido fuerte tal como el sulfónico, o una base fuerte, se debilita el poder de unión entre las superficies y las cargas internas, y de aquí que el cambio se produce con más rapidez y más completamente, y el potencial es mayor. Las resinas de ácido débil, como el carboxílico, tienen superficies de unión más fuertes y la captación de iones por la resina es más lenta.

La afinidad de las resinas por los diferentes iones está en relación estrecha con la valencia y el peso atómico. Es así que entre los cationes de diferente valencia, el aluminio que es trivalente, desplaza al calcio que es bivalente, y éste a su vez al sodio que es monovalente. Por otro lado entre cationes monovalentes la preferencia o afinidad disminuye en el siguiente orden:

Rb ---- K ---- NH<sub>4</sub> ---- Na ---- Li ,

interviniendo también la valencia del ion deshidratado. Pero esto es sólo verdadero en las soluciones acuosas, ya que la concentración diferente o el carácter no acuoso de la solución puede alterar ese orden, como sucede en la gran mayoría de los líquidos orgánicos, en que la alta concentración de sodio hace que sea preferido al calcio y al magnesio, presentes también en ellos.

En lo que se refiere al ion H<sup>+</sup> (o más propiamente CH<sub>3</sub>), la posición relativa en cuanto a afinidad ya vimos que dependía de la constitución química del intercambiador, y así varían con el grupo químico -SO<sub>3</sub> H, -COOH, ó -OH. Asimismo determinará el variable pH de utilidad, dado que resinas con grupos sulfónicos pueden usarse a pH relativamente bajos, mientras que aquellos con grupos carboxílicos deben ser usadas a pH próximos a la neutralidad o ya en el lado alcalino, y por último el fenólico solamente a pH alcalino. Estas consideraciones son muy importantes para el uso clínico de las resinas, dado que grandes variaciones de pH son susceptibles de encontrarse en el tracto gastrointestinal y pueden por lo tanto variar la capacidad de una determinada resina. Además la liberación por algunas resinas de iones hidrógeno puede alterar el pH de la solución y es así que actúan como buffers, y pueden cambiar significativamente el pH de los líquidos orgánicos. Consecuencia inmediata de ello es que nos parezca más apropiada la resina carboxílica para su administración biológica, agregando el hecho comprobado anteriormente de la más baja capacidad de cambio de los otros tipos y el conocimiento de que estos últimos pueden producir cambios bruscos en el balance ácido-básico local y

Los fenómenos de intercambio pueden ser representados en términos de los aniones o cationes que son extraídos de la solución en canje por los iones de la resina insoluble; de ahí que hayamos de considerar dos grandes tipos de resinas:

- a) resinas cambia cationes;
- b) resinas cambia aniones.

Las resinas cambia cationes en su generalidad son polímeros del polistirene con divinil-benceno. Incorporan grupos funcionales ácidos, lo que hace que consideremos tres tipos principales según el grupo ácido que incorporen, y que sirve para designarlas:

- 1) resinas cambia cationes de tipo sulfónico,  $-SO_3 H$ , que se caracterizan por actuar como ácidos fuertes y producir el cambio de cationes muy rápidamente; esto como veremos posteriormente tiene importantes consecuencias clínicas. Las siguientes fórmulas expresan las reacciones producidas:



- 2) resinas cambia cationes de tipo carboxílico,  $COO^- H$ . Su carácter ácido es menor que la anterior y el canje de iones es más lento, por lo cual parece que son preferibles para administración clínica. Lo expresamos así:



3) resinas cambia cationes de tipo fenólico OH-. Tienen como característica comportarse como un ácido débil y un cambiador bastante lento. La fórmula sería:

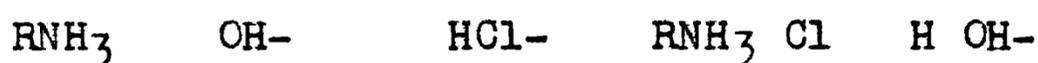


El ion colocado en el sitio de cambio antes de que la resina sea administrada o colocada en solución determina lo que se llama "ciclo de la resina". Así el relevo del ion hidrógeno del lugar de cambio de una resina cambia cationes de tipo carboxílico hace que la llamemos del ciclo hidrógeno. El marcado uso de las resinas modernamente ha hecho que para evitar algunos de sus efectos secundarios se la sature parcialmente con iones de potasio, llamándolas entonces resinas cambia cationes de tipo carboxílico con ciclos hidrógeno y potasio.

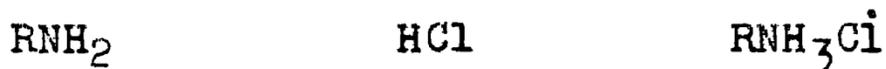
Las resinas cambia aniones son mucho más modernas, caracterizándose por ser aminas altamente polimerizadas con una molécula con numerosos enlaces cruzados. Poseen un grupo funcional amina, y el cambiador en los lugares de cambio es un ion hidroxilo. Contienen pues grupos básicos que en las primeras resinas eran débilmente básicas. Por ello su campo de utilidad fué bas

tante limitado, y extraían nada más que aniones de soluciones ácidas o neutras. Más recientemente se descubrieron intercambiadores conteniendo grupos amino sustituidos, los que por ser tan fuertemente básicos convertían una solución salina de sodio en hidróxido de sodio. La neutralización ácida por los cambios de aniones puede hacerse por una de dos reacciones:

cambio de aniones



adsorción ácida



Los cambiadores de anio - nes débilmente básicos, deben actuar probablemente por adsorción ácida; mientras que los fuerte - mente básicos deben de hacerlo por cambio de aniones.

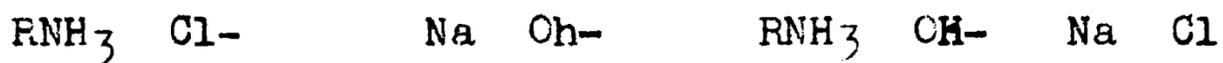
Un punto importante en el uso de las resinas cambia iones es el de que al usarse principalmente para separar electrolitos de una solución, deben de poder ser recuperadas después de usadas, y quedar con la suficiente estabilidad para utilizarlas nuevamente durante un tiempo prolongado.

La regeneración de los cambiadores de cationes puede ser obtenida por su exposición a la acción de un ácido fuerte, el cual

reemplaza al cation por el ion H de la solución á  
cida:

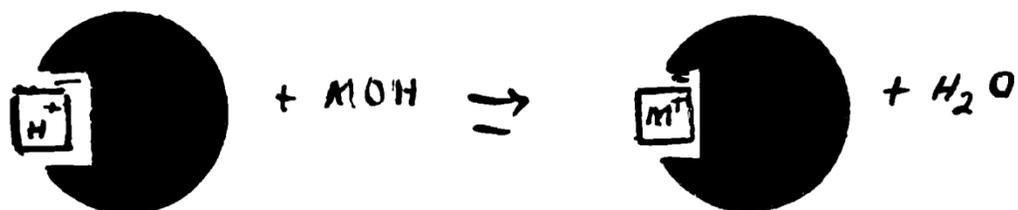


La regeneración de aniones se cumple por la exposición a un álcali fuerte, que produce el cambio del anion en los sitios de cambio por el ion hidroxilo:

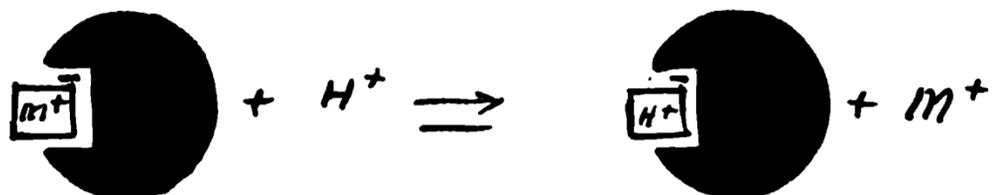


Extraídas de una publicación comercial ( 3 ) insertamos a continuación los esquemas, bastante ingeniosos, ideados para representar los fenómenos de intercambio iónico.

Neutralización



Regeneración



TEORIAS SOBRE EL MECANISMO DE INTERCAMBIO IONICO

Varias teorías se han emitido como un intento de explicación del mecanismo de intercambio iónico, pero hemos de considerar sólo tres, las que persisten con mayores visos de verosimilitud. Ellas son:

a) la teoría del entrecruzamiento cristalino. Toma como base la moderna concepción que dice que los sólidos iónicos se encuentran constituidos por iones en vez de moléculas. Así pues, una sal cristalina no tiene una unión estable, sino que está completamente disociada: es lo que sucede con un cristal de cloruro de sodio, que no tiene moléculas de cloruro de sodio, sino iones cloro e iones sodio. Entre ellos, hay algunos que forman parte de la estructura estable y son por lo tanto fijos, pero a su vez están rodeados por un número suficiente de iones de carga opuesta, y todo este conjunto sometido a fuerzas de atracción en relación con la carga, diámetro, distancia entre cada ion, etc., que hace que se alcance la electroneutralidad. Estas fuerzas serían mayores en los iones colocados en el interior de la estructura cristalina, y menores para los colocados en la superficie del cristal. De modo que al colocarlo en una solución acuosa se debilitan estas fuerzas y el intercambio iónico puede ocurrir. Como es fácil

comprender la capacidad y el promedio de cambio se pueden ver favorecidos por dos circunstancias en los sólidos: cuando aumenta la superficie de modo que mayor número de iones se ponen en contacto con la solución, o cuando el material es poroso de manera que la solución se difunde a su través. Por ello las estructuras densas, como los feldespatos y micas, sólo intercambian en superficie, permitiendo un mayor aumento del proceso si las dividimos finamente para con ello poner una mayor extensión en contacto con la solución. En cambio las estructuras más porosas, como las zeolitas y las ultramarinas, permiten fácilmente el proceso de intercambio sin necesidad de que se las someta a subdivisión. Aquí debemos hacer notar que ésta teoría tuvo su aplicación para los minerales susceptibles de intercambiar, y que quizás no debemos aplicarla estrictamente en lo que se refiere a sustancias intercambiables de estructura no cristalina como son las resinas sintéticas. Pero en general ambas se ven influenciadas por los mismos factores y la capacidad teórica concuerda con la obtenida con los productos sintéticos.

b) la teoría de la doble capa. Gouy y Stern han realizado una modificación en la teoría de Helmholtz de la doble capa, propuesta para explicar las propiedades electroquímicas de los coloides, y ella ha sido asimilada a las resinas sintéticas en

un intento de aclarar los fenómenos del intercambio iónico. Consideran que las resinas son similares a un sistema coloidal (3) consistente en una capa interior fija y una exterior difusa y móvil de cargas. Estas capas cargadas deben su existencia a los iones adsorbidos que pueden ser completamente diferentes a los iones ya presentes en la capa interior del coloide, y determinan muchas de las propiedades electroquímicas del sistema. Los iones que se encuentran en la capa difusa exterior del coloide se extienden al medio líquido externo, no existiendo un límite estricto entre los iones de la capa difusa externa y los que se encuentran en el medio líquido exterior en equilibrio, pudiendo considerar que la concentración de los iones constituyentes de la capa difusa está variando continuamente, dependiendo del pH y concentración de la solución externa. Si cambiamos la concentración de los iones en la solución externa por el agregado de un ion extraño, se rompe el equilibrio y es menester que uno nuevo se obtenga. Algunos de los nuevos iones entrarán en la capa difusa externa reemplazando a los previamente allí colocados, produciéndose pues el intercambio de iones. Como quiera que la ley de electroneutralidad debe mantenerse, el intercambio es estequiométrico.

c) la teoría de la membrana de Donnan. En esta teo

ría consideramos dos fases, una sólida que es la resina, y otra líquida la solución en que se halla. Entre las dos consideramos la interfase que viene a ser interpretada como la membrana. Se considera aquí que el material de intercambio iónico es una solución acuosa concentrada de electrolitos, que tienen un ion no difusible y en la cual hay una relación de equilibrio que puede ser influenciada por la actividad termodinámica de ambos iones y por su cercanía. El intercambio dependerá del poder de las fuerzas atractivas entre los iones y estará de acuerdo con el poder de disociación de los electrolitos.

De todo lo anterior vemos que en conjunto las tres teorías requieren que el intercambio se produzca teniendo en cuenta la ley de electroneutralidad, y ellas se refieren al sitio de cambio como un grupo iónico que forma una unión electrostática con los iones de carga opuesta. Disienten en cambio en la naturaleza de la representación de la posición de cambio y del origen del sitio de cambio.

Podríamos teniendo en cuenta la dinámica del proceso, dividir el cambio de iones en cinco etapas: (3)

- 1.- difusión del ion a intercambiar a través de la solución hacia la estructura de la resina;

- 2.- difusión del ion a intercambiar a través de la estructura de la resina hacia el sitio de intercambio;
- 3.- canje de iones en el sitio de intercambio;
- 4.- el ion intercambiado se difunde hacia afuera a través de la estructura de la resina, hacia la interfase;
- 5.- el ion intercambiado se difunde en la solución alejándose de la interfase de intercambio.

De acuerdo con ello vemos que en cuatro de las cinco etapas tiene una gran importancia el factor difusibilidad. Por lo tanto serán igualmente importantes los factores que aumenten o disminuyan tal propiedad en los iones o en la solución. Ya habíamos visto, cuando nos referíamos a las propiedades de las resinas, que podía ser importante el mayor tamaño de los iones orgánicos con relación a su penetrabilidad en la estructura porosa de las resinas. También es de hacer notar que no está todo dicho en cuanto al mecanismo de canje de iones, y otras experiencias y observaciones han de aclarar sin duda algunos puntos incompletamente entrevistados, o bien dar nuevos giros en la interpretación que actualmente tenemos de ellos.

APLICACIONES Y MODO DE EMPLEO DE LAS RESINAS CAM-  
BIA IONES

Dos son las técnicas más usadas en el intercambio de iones: la llamada por hornada, cochura, o técnica en baño ( batch - process ), y la técnica en columna. En la primera demos agitar el intercambiador con la solución que deseamos tratar, y cuando todo el material deseado ha sido extraído damos por terminada la operación, las fases son separadas y debemos regenerar la resina para un nuevo uso. Esta es la más ventajosa para realizar estudios y controles y también cuando la solución a tratar es demasiado viscosa para atravesar la columna a una presión ordinaria. La segunda técnica es la más utilizada y la preferible en la mayoría de los casos, puesto que asegura un mayor contacto entre la solución a tratar y el intercambiador. Se usa una columna vertical que simplemente puede ser un tubo de vidrio con una llave de paso y la parte inferior alargada. Se ha propuesto standardizar las medidas del largo y ancho de esta columna pero no se ha llegado a un acuerdo y es un factor variable. De cualquier manera, el intercambiador es colocado en el interior de la columna y se hace pasar la solución a su través. Cuando el material que deseamos extraer aparece en el líquido que sale, se dice que "se abre paso". Una vez llegado a

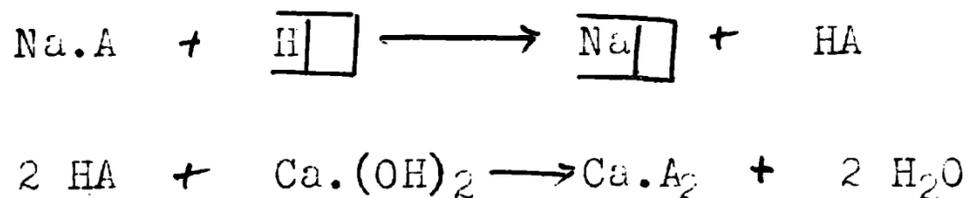
la situación en que esté colmada su capacidad es menester regenerar el intercambiador. Aquí es necesario tener en cuenta que los materiales usados para regenerar pueden influir sobre la sustancia a ser extraída, en el caso de que se tenga interés en recuperarla, como asimismo es importante considerar la estabilidad de dicha sustancia, su concentración, etc. Quién se interese en mayores detalles en lo que a técnica se refiere puede consultar en nuestro medio el documentado estudio de Arrarás E. (12) sobre extracción de cafeína de la yerba mate por medio de intercambiadores iónicos, o bien recurrir a la obra de Kunin y Myers (20).

Podemos considerar prácticamente cinco grupos de aplicación de las resinas cambia iones:

- a) intercambio de constituyentes iónicos;
- b) extracción de constituyentes iónicos;
- c) fraccionamiento de mezclas;
- d) concentración de sustancias iónicas;
- e) otras varias aplicaciones.

Un ejemplo del primer caso intercambio de constituyentes iónicos, es el del ablandamiento del agua. Para ello debemos usar un intercambiador en la forma sódica, dado que los iones que comunican su dureza al agua, generalmente calcio, magnesio, hierro, poseen una mayor afi

nidad para la resina, que el sodio, con lo que el proceso de intercambio se ve altamente favorecido. Más difícil es solucionar el problema de reemplazar un ion de baja afinidad para la resina, o de reemplazar un ion monovalente en solución, por un ion multivalente. Aquí la capacidad de funcionamiento de la resina es escasa, pero podemos obviar el inconveniente, de la siguiente manera: extraemos el ion monovalente por reemplazo con un ion hidrógeno, luego tratamos la solución con un hidróxido metálico multivalente. El esquema siguiente (3) explica gráficamente lo anterior:



El segundo grupo comprende la extracción de sustancias iónicas de una solución por el uso de resinas cambia cationes hidrogenadas, o cambia aniones en la forma hidroxílica que pueden ser usadas en forma alternada, en serie, o bien en las llamadas operaciones de iones mezclados (mixed-bed), que son sobre todo ventajosas cuando las condiciones ácidas o básicas no tienen cabida. Por medio de ella es que se prepara el agua desionizada, que puede ser comparada

químicamente a la que se obtiene por el procedimiento de la triple destilación. Pero aunque es cierto que estos dos procedimientos, destilación y desionización dan resultados semejantes en este punto, no los dan en cuanto a la separación de materiales no ionizables, puesto que el proceso de intercambio no afecta en nada a dichos materiales. Pero aquí obtenemos más que una pérdida de eficacia, una ventaja, pues ello ha permitido su uso en la separación de sustancias no iónicas, como las vitaminas del complejo B, especialmente la vitamina B<sub>12</sub>, de otras sustancias con las que se encontraba en solución.

El tercer grupo comprende el fraccionamiento de sustancias ionizadas en solución acuosa, siempre que tales sustancias difieraran en algunas de las siguientes propiedades: promedio iónico, valencia, poder ácido o básico. Dentro de esta aplicación podemos utilizar dos procedimientos generales: uno es el de la adsorción de un componente de la mezcla exclusivamente; otro es el de la adsorción de todos los componentes, y luego una "desorción" selectiva de un componente por vez. Cuando se trata de componentes de diferente grado de acidez, unos ácidos y otros alcalinos, cualquiera de los dos procedimientos puede ser aplicado, pero cuando poseen similares grados de acidez o alcalinidad debemos recurrir al segun

do. Tal es lo que sucede con la separación de algunos aminoácidos, leucina y ácido glutámico por ejemplo. Una mezcla de ambos puede ser fraccionada por una resina cambia aniones débilmente básica que adsorberá y neutralizará el ácido fuerte, ácido glutámico. Pero si usamos una resina fuertemente básica, adsorberá los dos componentes. Si seguimos haciendo circular por la columna una solución de ácido glutámico, éste que tiene una fuerte afinidad por la resina, desplazará a la leucina captada anteriormente, y así seguirá hasta que la capacidad de la resina, esté colmada, es decir, ésta esté "exhausta". Al comenzar a liberarse leucina, aparecerá pura en el líquido de salida. Como punto final obtendremos ácido glutámico, tratando la resina con un ácido; una variante de este procedimiento sería la de usar un tercer ion con gran afinidad para la resina, que desplazaría a los dos aminoácidos, y como ya dijimos que el ácido glutámico desplaza a la leucina, ésta aparecerá primero en el líquido de salida.

Luego tendríamos el cuarto grupo, en el que sustancias ionizables presentes en pequeñas cantidades en soluciones diluidas, son recuperadas por un pasaje a través de resinas, en forma concentrada. Tal es lo que sucede con ciertos alcaloides, vitaminas y aminoácidos.

Y en el quinto grupo debemos mencionar el uso de las resinas como catalizadores, lo que sobre todo fué llevado a cabo por Kunin y Myers ( 3 ), y en la adsorción de gases ácidos y básicos, lo que también es un intercambio iónico, pues dichos gases deben disolverse en una fase acuosa, antes de ser adsorbidos, y entonces es cuando son tomados como cationes o aniones.

CONSIDERACIONES PARA LA APLICACION DE LAS RESINAS  
DE INTERCAMBIO IONICO EN LA PRACTICA MEDICA

Podemos considerar tres situaciones distintas que pueden presentarse con respecto a la regulación de los líquidos orgánicos y los respectivos electrolitos (6) :

- a) mantenimiento de un "statu quo" no más allá de lo normal;
- b) reemplazo de los depósitos orgánicos disminuídos, de agua, electrolitos o coloides;
- c) remoción de constituyentes iónicos en exceso.

En los dos primeros casos es posible llegar a obtener buenos resultados con una adecuada prescripción alimentaria y medicamentosa y/o concomitante restricción, pero no ocurre lo mismo con el tercer grupo en el que aun cuando se efectúe una restricción eficaz de iones tales como el sodio y el potasio, no se obtiene a veces éxito, ya que es necesario que se produzcan balances externos negativos y se realice una eliminación de sodio o potasio por los diversos emunctorios: orina, sudor, heces. Tal es así, que algunos estados edematosos se ven frecuentemente resueltos por una adecuada diuresis hídrica y salina. Pero no lo es menos que muchas veces una insuficiencia cardíaca congestiva, o una insuficiencia renal, o una cirrosis hepática, se muestran re -

fractarias al tratamiento médico y los edemas per  
sisten aún cuando la ingestión de sodio sea nula  
y se agreguen medidas diuréticas adicionales, ta-  
les como los diuréticos mercuriales. En las anu -  
rias el riñón insuficiente, no es apto para elimin  
nar los iones retenidos en exceso por lo que se  
presenta una situación similar a las anteriores.  
Ante estas situaciones frecuentes de la clínica,  
el hombre de ciencia ha querido resolver el pro -  
blema por medio de complejos y variados procedi -  
mientos terapéuticos. Así han surgido los dializad  
dores, con el objeto de extraer electrolitos pre -  
sentes en demasía en la sangre, con la consiguient  
e necesidad de un complicado mecanismo que re -  
quiere el conocimiento de un experto y una cons -  
tante atención, además de las reacciones desagra -  
dables a que puede dar lugar el celofán, o bien  
la relativa ineficacia del líquido dializante.  
Con similares inconvenientes se ha usado el lava -  
je intestinal y peritoneal no siempre útiles, y,  
en el caso del segundo procedimiento; se suma la  
peligrosidad de una infección de cierta gravedad.  
Como al mismo tiempo se han acumulado pruebas de  
la eficacia de la restricción de sodio en pacien -  
tes hipertensos, se ha extendido el uso clínico  
de las dietas acloruradas.

Es así que los estudios de

numerosos investigadores permiten notar que ciertas sustancias, hasta ahora usadas en la química y en la industria, podrían ser usadas para extraer del organismo ciertos iones que se encuentran en exceso y evitar la absorción en el tracto gastrointestinal de otros iones tales como el sodio y el potasio, y aún calcio y magnesio. Asimismo se mostraron útiles para producir balances negativos en los depósitos endógenos de algunos cationes, ya que las secreciones gastrointestinales vierten enormes cantidades de electrolitos que luego son reabsorbidas en el intestino. Al interferir la resina en esta absorción, ellos podrían ser eliminados en las evacuaciones, produciendo así balances negativos deseables o a veces indeseables. Al mismo tiempo es menester considerar que los cationes captados por las resinas dejan en su lugar iones que los reemplazan y que pueden ser absorbidos, dando lugar a fenómenos de intolerancia.

### BASES EXPERIMENTALES

Sobre la necesidad anteriormente expresada de solucionar clínicamente ciertos estados de refractariedad a la terapéutica médica, se realizaron una serie de estudios experimentales, con el objeto de comprobar los resultados de la administración de resinas en animales, previo a su uso en el ser humano, y de las consecuencias que se obtendrían con la ingestión de mezclas de diversas resinas, y las modificaciones que se podrían efectuar en las dosis y modo de administración, amén de otros factores. Danowski, Greenman, Mateer y otros (7) dieron a perros mestizos una resina cambia cationes de tipo carboxílico en los ciclos hidrógeno y sodio, por períodos de 7 a 11 días, en dosis de 30 a 60 gramos diarios. La dieta concomitante daba un contenido de sodio de 17,6 m.eq., de potasio 10,2 m.eq., de cloro 16,2 m.eq., y nitrógeno 3 a 42 m.eq. por cada 100 gramos ingeridos. La toma hídrica fue libre, y a veces se agregaron extractos de carne, leche y azúcar, con el definido intento de mejorar el sabor, dado que algunos animales experimentaron anorexia y pérdida de peso. Se tuvo especial cuidado en estos estudios en cuanto a que cada intervalo fuera precedido y seguido de determinaciones del peso corporal, de recolecciones de

sangre y orina, esta última por cateterismo vesical. Asimismo se tuvo en cuenta lo devuelto por vómitos para sumarlo al total de lo ingerido en alimentos y resinas, a las heces y orinas, para así numerar su contenido en nitrógeno, sodio, potasio y cloro.

La administración de una resina cambia cationes del tipo carboxílico en el ciclo hidrógeno produjo la siguiente alteración en los constituyentes del plasma:

disminución de la natremia;

disminución del contenido de  $\text{CO}_2$  o bicarbonato;

disminución de la concentración de agua;

aumento de la cloremia.

La pérdida de agua fue menor en proporción a juzgar por el cloro, mientras que la disminución de  $\text{CO}_2$  produjo a veces una baja en el pH. Por otra parte no se obtuvo una alteración importante del contenido de potasio sanguíneo. Todas estas manifestaciones desaparecieron con el cese de la ingestión de resina.

En cuanto al contenido fecal es muy importante notar que aumentó la eliminación de sodio y potasio, sin modificarse la cantidad de cloro y nitrógeno de las heces. Esto no pudo atribuirse a un aumento de la masa fecal dado que no hubo mayor peso de las materias fecales. Como en el caso anterior, al cesar la administra-

ción de resina desapareció todo lo anterior.

En cuanto a la orina sufrió un aumento en su volumen total, sin concomitante pérdida de peso corporal, aunque hay que tener en cuenta que los animales de experimentación tuvieron libre acceso al agua. Dato importante es la disminución de la eliminación urinaria de sodio y potasio en su promedio y en su excreción total. Lo primero podría atribuirse al aumento de la diuresis con la consiguiente dilución de electrolitos, pero lo segundo nos demuestra que no es así y que debe verse en ello la consecuencia del aumento del sodio y potasio fecales. Al mismo tiempo oponemos la no alteración del total de cloro y nitrógeno excretados en la orina y la disminución de los mismos en cuanto al promedio de eliminación. Todo ello se normalizó en el período post-resina.

Efectuado el estudio del balance de electrolitos se comprobó que durante la administración de la resina hubo un aumento de las pérdidas de potasio corporal, que si dividimos en una fase celular y otra extracelular, se debería en este caso a pérdida de potasio celular. No hubo modificaciones de importancia en cuanto a los balances de sodio, cloro y nitrógeno.

Estudios realizados con una resina cambia cationes carbixílica en el ciclo

sodio (7), demostró que no se producía acidosis, hipercloremia, ni hiponatremia; al mismo tiempo hubo una disminución de 3,6 m.eq./l. de la cloremia. En las materias fecales hubo un aumento en la eliminación de sodio, y la excreción de potasio fue el doble de lo normal, en comparación con lo experimentado con la resina del ciclo hidrógeno en que el aumento fue del triple de lo normal. La medida de la eliminación urinaria indicó un aumento de la diuresis con la consiguiente disminución en la concentración de nitrógeno y potasio urinarios. Inversamente la eliminación de sodio por la orina aumentó, en contraste con la anterior forma, aunque es de hacer notar que aquí fue absorbido el sodio liberado por la resina en el tracto gastrointestinal, y luego fue excretado por el riñón. El aumento de la eliminación de potasio ascendió al doble de lo normal, y no se acompañó como en la administración de la forma hidrogenada de una disminución compensatoria de la eliminación de potasio urinario. El balance nos informó que una gran parte del sodio liberado de la resina fue absorbido y retenido en el organismo a pesar del aumento de la diuresis.

De los resultados obtenidos con estos experimentos queda como saldo la disminución del sodio plasmático y el aumento de la cloremia, ésta última similar a la obtenida

con los llamados diuréticos acidificantes, y que se podría atribuir a que los iones hidrógeno que la resina intercambia en el tracto gastrointestinal, son absorbidos y luego excretados por la orina con aniones diferentes del cloro. Al mismo tiempo se produjo una disminución del contenido de CO<sub>2</sub> del plasma, que refleja una acidosis metabólica, producto de una combinación de la hipercloremia y una merma en las bases fijas. Esto se hace más probable porque bajó el pH, y porque al dar la resina en la forma sódica, no se produjeron fenómenos similares.

Ahora bien, modificaciones semejantes son producidas por la administración de cloruro de amonio, en lo que se refiere a la diuresis hídrica y a la acidosis metabólica. Es importante poner de relieve el diferente comportamiento del sodio y del potasio en ambos casos, ya que los acidificantes producen un notable aumento en la eliminación urinaria de esos electrolitos, mientras que la resina produjo una disminución en su excreción por la orina. Danowski y col. (7) creen, y nosotros nos adherimos a este modo de pensar, que ello se debió al incremento del sodio y del potasio fecales. Este hecho sirve para poner de relieve que la acción de los diuréticos acidificantes al producir una diuresis aumentada no debe relacionarse como causa a efecto con una

mayor eliminación de sodio y potasio por la orina. Aún más, pudo haber sido más baja tal eliminación si no hubiera acontecido una acidosis durante la administración de resina.

A pesar de que se eliminó mayor cantidad de sodio fecal y se produjo hiponatremia y disminución del sodio extracelular, no se produjeron cambios en el balance exterior de este ion, lo que tal vez se debiera a la disminución compensatoria del sodio urinario. Como consecuencia de ello y de que aun con las grandes dosis de resina ingeridas no hubo eliminación de sodio endógeno, parece difícil conseguir por este medio una pérdida de sal, si lo anterior aconteciera regularmente. Claro está que los animales tuvieron un buen aporte de sodio por la dieta, pero de todas maneras es necesario que estudios realizados con una dieta aclorurada muestren si la resina produce el deseado balance negativo de sodio.

Por lo que se refiere al otro catión cuyas pérdidas aumentaron en las materias fecales, por la acción de intercambio de la resina, es decir el ion potasio, también decreció en la excreción urinaria, aunque en menor proporción que lo perdido por las heces, lo que si llevó esta vez a la producción de un balance exte -

rior negativo. Tal hecho reflejó una pérdida de potasio celular, sin cambios en el extracelular, y sin que pudiera explicarse por una comparativa pérdida de nitrógeno celular, que en realidad se produjo en grado insuficiente para ello. El aumento del catabolismo proteico de las células fue el responsable de la pérdida de potasio, sin que aparecieran signos clínicos de hipokalemia, dado que los períodos experimentales fueron muy cortos. El balance negativo de potasio parece que trae aparejado una aparente entrada de sodio en las células pero como los promedios de cambio del sodio celular no fueron diferentes en los períodos de control, se cree que debido a la pérdida de potasio celular durante la acidosis metabólica, este hecho puede producir la salida de sodio fuera de las células, con lo que ambos impulsos deberán anularse mutuamente.

Ya vimos que la resina del ciclo sodio produjo aumento del potasio fecal, menor que el producido con la forma hidrogenada, y sin la consiguiente disminución en la eliminación urinaria de dicho ion. El balance no se alteró, y el nivel plasmático tampoco. El sodio fue retenido por un aumento de absorción gracias a los iones liberados por el canje, y como consecuencia se eliminó mayor cantidad por las heces y la orina.

No hubo acidosis, ni hipercloremia, al contrario se produjo ligera disminución del cloro plasmático.

Nuevas investigaciones tienen el propósito de explorar las distintas posibilidades de las diferentes formas de resinas, y su aplicación en el ser humano. Es así que se realizan trabajos (8) en los que se administra a diversos pacientes con distintas enfermedades, una resina cambia cationes carboxílica en los diversos ciclos de hidrógeno, sodio, potasio, amonio y calcio. La dieta en la generalidad de los casos fue láctea, u otra no muy restringida en sodio.

La terapéutica con la resina en los ciclos hidrógeno y amonio produjo efectos similares, con dosis promedio comparables, de 39,7 y 38,3 gr. respectivamente. Se produjo hipercloremia, descendió el contenido en bicarbonato sérico y la potasemia, mientras que el sodio no registró cambios de importancia. En las materias fecales se produjo el ya conocido aumento en la eliminación de sodio y potasio, sin modificaciones en la de cloro y nitrógeno. La resina en el ciclo hidrógeno produjo un aumento en la diuresis pero no modificó la excreción diaria total de los constituyentes urinarios. Los balances de cloro y sodio no se modificaron, salvo en pacientes que tenían edemas y cuando estos desaparecieron, y en

un paciente que permaneció con dieta hipocalórica para rebajar su aumentado peso corporal. Como consecuencia el sodio extracelular disminuyó en estos mismos enfermos. El balance nitrogenado celular fue positivo, con la excepción del paciente en dieta reducida. Asimismo la resina produjo pérdidas de potasio celular. En cuanto a la forma amónica, a pesar de que aumentó la eliminación de potasio fecal, no produjo balance negativo de este elemento por lo que se infiere que la ingestión fue suficiente para evitarlo.

En un enfermo que recibió Cortisona, 100 miligramos diarios durante 40 días junto con la forma amónica de la resina, se produjo un descenso del  $CO_2$  del suero y de la potase -  
mia, con aumento de la excreción fecal de sodio y potasio.

Al dar la forma sódica o potásica de la resina no hubo cambios de importancia en los constituyentes del suero, con la excepción del fósforo inorgánico que subió levemente con la del ciclo potasio. En dos pacientes hubo hiperkalemia (6,1 m.eq./l.) con la resina potásica, y en uno de ellos aumentó el potasio extracelular.

La forma sódica produjo aumento en la eliminación de sodio y potasio por las heces; igualmente lo hizo la potásica, pero en me

nor proporción el primero que el segundo. Claro está que los iones liberados en la luz intestinal, sodio y potasio, fueron absorbidos y excretados en altas cantidades por la orina, sin producir por ello balances negativos. En algunos pacientes el sodio fue retenido en el sector extracelular, en otros se retuvo en la faz celular, y hubo quienes lo eliminaron por las heces y orina desalojándolo de las células.

La resina del ciclo cálcico fracasó en influenciar la eliminación de cloro o de nitrógeno, aunque en pequeña medida aumentó la excreción fecal de sodio y potasio. Indudablemente este catión bivalente no es cedido fácilmente por la resina para su canje con dichos iones. Hubo una disminución del cloro de 2 m.eq. por litro.

Comparando los resultados obtenidos con los distintos ciclos, vemos que la forma hidrogenada, amónica y potásica, fueron más efectivas que la forma cálcica para aumentar la eliminación fecal de sodio y potasio. El primero promedió 0,4 a 1 m.eq. por gramo de cada una de las formas anteriores de resina. En cuanto al potasio, fue sobretodo marcada su eliminación al darse la resina potásica, sin que esto signifique que se produjo una disminución de los depósitos endógenos de este catión, ya que las canti

dades observadas en las heces fueron menores que las administradas con la resina (3,8 m.eq./gr.), de manera que habrá que explicarlo porque parte de la resina se eliminó sin alteraciones, o bien porque el potasio liberado en el medio ácido del estómago fue más tarde recuperado en el pH alcalino del intestino. Igual mecanismo explicará el aumento de la eliminación de sodio con la forma sódica.

Con referencia a los pacientes hay que hacer notar que aquellos ambulatorios toleraron bien la resina, pues pequeñas molestias no fueron tenidas en cuenta (síntomas gastrointestinales, malestar general, dificultad para retener o ingerir las dosis de resina), pero en algunos llegó a producir vómitos que impidieron la terapéutica con estas sustancias.

Un número de los que ingirieron las formas hidrogenada o amónica, siete, eran diabéticos, pero no pareció ejercerse efecto nocivo alguno sobre el metabolismo hidrocarbonado, ni la acidosis produjo cetonuria.

Entre los sujetos al tratamiento los había edematosos; y aquí fue interesante que uno de ellos, a quien se le restringió el sodio en la alimentación, tuvo una pérdida de peso de 5,600 Kg. en el lapso de 9 días, en los cuales eliminó por la heces 88 m.eq. de sodio.

Es claro que no debemos atribuir la desaparición del edema exclusivamente a las pérdidas de sodio del cual la mayor parte fue eliminado por la orina, a cuya aumentada producción contribuyó la acidosis causada por la resina. En otro paciente del mismo grupo se dió una dieta láctea sin restricción de sal, con pérdida de líquido del edema, que no hubiera ocurrido de no actuar la resina en el tracto gastrointestinal, apoderándose del sodio. En un tercer individuo resalta la variabilidad de la eliminación de sodio fecal, aún con persistencia de las condiciones experimentales.

Algunos de los pacientes padecían lesiones renales, sin que tuvieran sin embargo complicaciones del tipo de la acidosis o hiperkalemia, sin que ello quiera significar que se pueda administrar impunemente.

El sedimento que dejan estos estudios es variado y no tan rígidamente establecido que trabajos posteriores no puedan modificarlo, pero ya podemos entrever que los ciclos hidrógeno y amonio de la resina, producen efectos similares, y pueden ser de utilidad para sustraer sodio de una dieta permitiendo así una alimentación más variada y apetecible, en pacientes en los cuales está indicada la dieta sin sodio.

Al mismo tiempo queda con firmada la suposición ya esbozada de que las resinas son capaces de aumentar la diuresis por un mecanismo semejante al del cloruro de amonio y o tros acidificantes, por lo que podrán acompañar bien a los diuréticos mercuriales, sin necesidad de agregar tales sales, teniendo en cuenta sin embargo el peligro de la hipokalemia, que puede ser fácilmente subsanado por la ingestión adición nal de potasio.

En cuanto a la resina del ciclo sodio parece que tendría efectos útiles en la insuficiencia renal del tipo de la depleción salina y retención de potasio, ya que el sodio liberado por la resina en la luz intestinal compensaría el déficit existente, y por el contrario el potasio absorbido en su reemplazo por la resina disminuiría los altos niveles sanguíneos de ese ion.

A su vez la forma potásica de la resina puede combinarse con las del ciclo hidrógeno y amonio, ya que éstas producían hipopotasemia. El ion potasio liberado en el tracto gastrointestinal y absorbido, sería retenido por el organismo, neutralizando el defecto anterior. Todo esto no anularía el efecto acidificante de esta terapia. De un modo más sencillo se puede e liminar el ángulo inconveniente marcado más arri

ba dando una sal potásica tipo cloruro de potasio, oralmente, y ésto sería importante en los pacientes con insuficiencia renal por el peligro de la hiperpotasemia.

Sabemos que la administración prolongada de ACTH ó Cortisona produce entre otros inconvenientes, alcalosis, retención de sodio y pérdida de potasio. Pues bien aquí sería beneficioso administrar una combinación de resinas hidrogenada y potásica que anularía tales desagradables circunstancias.

Por fin, nada tenemos que decir de la forma cálcica, que no respondió a las previsiones teóricas en ella depositadas.

Es indudable que las resinas ejercen su acción fundamentalmente por el catión que desprenden, y si este catión no es fácilmente desplazable no se producirán efectos registrables.

MEZCLAS DE RESINAS Y SU USO CONJUNTAMENTE CON  
ACTH Y CORTISONA

En páginas anteriores existe suficiente evidencia que demuestre que la resina carboxílica potásica aumenta la eliminación de sodio, aunque en menor cantidad que lo hacen las formas amónica e hidrogenada. De la misma manera es capaz de causar retención de potasio, como consecuencia de la liberación de este ion en la luz intestinal y su consiguiente absorción. Además como efecto importante no produce acidosis, como sí lo hacen las otras dos formas conjuntamente mencionadas.. Por todo ello se ha intentado ver como influyen las distintas combinaciones de las resinas variando las proporciones en que son simultáneamente administradas, y agregando a una mezcla de dos resinas acidificantes una tercera noacidificante.(9).

La primera mezcla fue administrada en la proporción 1:1 de resina amónica y potásica, en cápsulas; con una dosis diaria total de 24 a 60 gr., y en períodos de 3 a 7 días. No se produjeron cambios definidos en los constituyentes séricos: bicarbonato, cloro, sodio, potasio, calcio, fósforo, proteínas y agua. Al dar en la misma forma y período una resina hidrógeno potásica no produjo alteraciones dife-

rentes a lo anteriormente señalado. Es decir que con estas mezclas no hay posibilidades de producir hipercloremia ni acidosis metabólica, aunque es necesario decir que la ingestión de resina hidrogenada, p.ej., en esta forma es la mitad de lo que se daba cuando se empleaba la resina hidrogenada sola. También es importante señalar que ni la glucemia ni el nitrógeno no proteico sufrieron alteraciones con la anterior terapéutica.

Luego se combinaron resinas acidificantes (hidrogenada o amónica) y no acidificantes (potásica) en la proporción 80:20. Esto trajo el desarrollo de una acidosis e hipercloremia con ligeras fluctuaciones en los valores de sodio, potasio, calcio, fósforo y proteínas séricas.

En una tercera serie de estudios se observó el efecto de las mezclas de resinas en la terapéutica simultánea con ACTH y Cortisona. Aquí hubo alteraciones en la concentración sérica de bicarbonato y cloro, que disminuyeron y aumentaron respectivamente, aunque en menor proporción que cuando se dieron las mezclas de resinas solamente. Al mismo tiempo hubo producción de hipokalemia de 3,4 a 3,1 m.eq. por litro.

En lo que se refiere a la eliminación de cationes por las materias fecales

estos estudios con mezclas de resinas, confirmaron el hecho de que no se producía alteración de la eliminación de cloro y nitrógeno. Se tuvo en cuenta para ello solamente a los individuos que recibían proporciones semejantes de resinas y dietas más o menos homogéneas, descartándose aquellos en quienes se efectuaba restricción de sodio dieta láctea sin sal, por ej., pues está comprobado que esa dieta en sí misma altera la composición de las materias fecales. La mezcla 1:1 de resina hidrogenada y potásica produce aumento de la eliminación fecal de potasio en mayor proporción que de calcio.

En cuanto a la ingestión de la mezcla de resinas 4:1, hidrogenada o amónica con la potásica, producía igualmente aumento de la eliminación fecal de sodio y potasio, del mismo modo que cuando se administraron conjuntamente con ACTH ó Cortisona.

Los datos del balance efectuados en estos experimentos, nos informan que durante la administración de la mezcla de resinas hidrogenada y potásica hubo balance positivo de potasio, el cual fue retenido probablemente en la faz celular; igualmente el balance de sodio fue positivo en todos estos pacientes que recibían una adecuada cantidad del electrolito con los ali -

mentos. En lo que se refiera a las pérdidas de sodio, cloro y agua, no fueron aceleradas por la mezcla suministrada. Cuando la proporción de las respectivas resinas varió y se administró la mezcla 4:1, hidrogenada-potásica, se produjo un balance positivo de potasio; y en la serie final, combinando la resina con ACTH y Cortisona, los cambios externos se asemejaron a lo anterior, pero hubo una serie de balances negativos de sodio y potasio, con pérdidas del potasio extracelular, y la producción de hipokalemia,

Resalta, a primera vista, el hecho de que administrando una resina potásica integrando una mezcla de dichos fármacos, se atenúan o desaparecen las pérdidas de potasio corporal, que se producían con el uso de las formas hidrogenada o amónica con el definido propósito de evitar la absorción de sodio de la dieta.

Observando más profundamente vemos que este fenómeno es secuencia de la liberación del potasio administrado con la resina, y que todo dependerá de la variable proporción en que este ion intervenga en el canje.

Un procedimiento que tienda a solucionar la misma situación sería el de administrar sales potásicas por boca a intervalos a apropiados, lo que ayudaría al paciente a liberar-

se en cierta medida, de las grandes dosis de resinas que es menester dar para obtener buen resultado en la interferencia de la absorción del sodio alimenticio.

La tendencia actual es de administrar mezclas de resinas potásicas con la forma hidrogenada o amónica, aunque de los estudios precedentes se desprende que si aumentamos la ingestión de la forma potásica a expensas de las otras formas, el resultado es menos brillante que cuando predomina la resina acidificante, como se observa en los resultados obtenidos con las mezclas en las proporciones 1:1 y 4:1. Además no se aprovecha el potasio administrado en la resina puesto que gran cantidad aparece en las heces, probablemente como un efecto de la gran afinidad de estos intercambiadores para con el mencionado ion, o tal vez como expresión de la preponderancia del potasio en las materias fecales bien ligadas.

En cuanto a los pacientes que recibían ACTH ó Cortisona, ya surgió de los estudios anteriores, que estos compuestos no alteraban el contenido en electrolitos ni la cantidad de nitrógeno de las materias fecales bien ligadas; por ello no es de extrañar que al administrar conjuntamente el ACTH ó la Cortisona con las resinas se produjeran resultados comparables a

los que aparecieron en los sujetos que no estaban bajo su acción.

El reemplazo de cantidades progresivamente mayores de la resina acidificante redujo al mínimo la producción de acidosis e hipercloremia, efecto que no dependió de la proporción de las mezclas, sino del total de resina acidificante ingerida, de modo que no podemos hablar de cancelación de efectos acidificantes. No olvidemos, sin embargo, que como consecuencia de la pérdida de ese efecto acidificante, puede disminuirse la eficiencia de la resina en aumentar la eliminación de sodio fecal, además de que ese mismo efecto contribuía a favorecer la liberación del edema, y neutralizaba los indeseables resultados de la terapia prolongada con ACTH y Cortisona

Peters, Danowski y col.(9)

hacen un llamado de advertencia hacia el uso de las resinas potásicas en pacientes con insuficiencia renal, puesto que el efecto de la resina tendiente a aumentar los depósitos de potasio orgánico se sumaría a los producidos por la acumulación de potasio debido a la falla renal, con lo que se alcanzarían niveles tóxicos sanguíneos con suma facilidad.

UTILIZACIÓN DE LAS RESINAS CAMBIA IONES EN LA  
CLINICA MEDICA.

A) BASES PARA SU USO EN LOS PACIENTES CARDIOVASCU-  
LARES

De los estudios anteriores y de un sinnúmero de experiencias similares surge el hecho de que la terapéutica con resinas cambia cationes puede utilizarse para impedir la absorción de sodio en la dieta, o extraerlo de las secreciones gastrointestinales que lo contienen en grandes cantidades, procurando con esta manera de obrar, conseguir una pérdida de sodio que favorecería la liberación de ciertos edemas. Ello es probable dado que las resinas son insolubles, no absorbiéndose en el tracto digestivo, y dado que el ion sodio que se combina con ellas en gran cantidad, es eliminado conjuntamente con tales cuerpos en las materias fecales.

La importancia que le atribuímos a tales hechos tiene como base el que en los últimos tiempos se haya comprobado, siendo hoy aceptado por la generalidad de los médicos, que en los estados de desfallecimiento cardíaco disminuye el volumen minuto, lo que trae como consecuencia una deficiente irrigación tisular. Esto lleva a un aumento del volumen sanguíneo, con retención de líquidos en los tejidos y de sodio co-

mo expresión de la conservada capacidad de reabsorción de los túbulos renales. La acumulación de sodio trae una consecuencia inmediata que es la retención de agua; como tal, se hace indispensable para obtener éxito en la terapéutica de sostenimiento cardíaco, que aumentemos por una parte la eliminación del sodio retenido en el organismo y por otro lado aminoremos la cantidad del mismo aportado con los alimentos. De modo que el tratamiento moderno de la insuficiencia cardíaca en lineamientos generales tiende a tonificar el corazón, dar acidificantes (como el cloruro de amonio) y diuréticos mercuriales que dificulten la reabsorción tubular de cloruros y de sodio, y por fin la dieta hiposódica.

Con ese fin es que se prescriben las dietas decloruradas, debiendo indicarse los alimentos por escrito, lo mismo que sus respectivas cantidades, de modo de tener en cuenta el contenido de sodio de los alimentos, que sumado nos permitirá controlar el total de sodio aportado diariamente en la dieta.

Tomamos de una publicación científica (17) las cantidades de cloruro de sodio que contienen las distintas dietas:

dieta corriente sin restricciones	6 a 15 gr.
d. corr. sin adic. sal en la mesa	4 a 7 "
d. corr. sin adic. sal en la mesa ni	

al cocinar	3 a 4 gr.
dieta pobre en sodio	1,5 a 2 "

Sugieren algunos autores que la restricción de sodio en la insuficiencia cardíaca nos permite obtener las siguientes ventajas:

- 1) control del edema en casos en que han fracasado las medidas habituales, digital, restricción moderada de sal y líquidos, y el empleo de diuréticos;
- 2) evita el uso frecuente de diuréticos mercuriales o aún no es menester recurrir a ellos;
- 3) mejor tolerancia a la ingestión de líquidos, con lo que se combate la sed y la deshidratación.

La restricción de sodio trae inconvenientes para el enfermo, pero lo que sobre todo les es difícil de sobrellevar resignadamente es la dieta tan poco variada, ya que para obtener una ingestión diaria de 300 a 500 mg. de sodio, es imprescindible que se eliminen una gran cantidad de alimentos comunes, lo que hace que el menú diario sea sumamente monótono y poco agradable. Muchas veces el paciente se cansa y se niega a continuar con tal régimen, lo que sucede aún con las sales sin sodio, último perfeccionamiento de la técnica farmacéutica moderna, que muchos enfermos no toleran y otros no pueden comprar, dado que generalmente son presupuestos quebrantados e-

conómicamente por la enfermedad larga y pertinaz. Además no se puede confiar en el contenido de sodio de los alimentos, pues muchos factores de cultivo, meteorológicos, etc., gravitan sobre tal porcentaje. De ahí que en la imposibilidad de encontrar una dieta agradable y pobre en sodio, se ha ya visto con entusiasmo el advenimiento de las resinas cambia iones, productos sintéticos que pueden interferir en la absorción del sodio alimenticio. Aparecen trabajos en gran número que señalan la falta de toxicidad y de acción deletérea, sobre la salud, nutrición o desarrollo hemático de animales (7). Otros autores fijan la acción de los diferentes tipos de resinas y las distintas consecuencias que podrían atribuirse a su administración en el ser humano. Así llegamos a encontrar (1) que la administración por vía oral de una resina de tipo carboxílico conducirá a la pérdida de 1 m.eq. (23 mg.) de sodio por gramo de resina ingerida, siempre que el aporte de sodio alimenticio exceda de 1,5 gramos; en consonancia, la reducción de la ingestión a 200 mg. de sodio producirá una eliminación de 0,25 a 0,35 m.eq. (6 a 8 mg.). Con una dosis diaria de 60 gramos de resina, ésta absorberá alrededor de 1,5 gr. de sodio en una dieta sin restricciones. Con un aporte diario de 2 a 6 gr. de sodio, que es lo que arroja como promedio la alimentación del ciudadano ameri

cano por día (1), no es probable que se llegue a producir déficit salino. Pero si reducimos el aporte dietético a 1,5 gramos de sodio, como lo podríamos obtener al quitar todo agregado de sal de cocina a los alimentos, y durante la técnica culinaria, evitando también las carnes saladas y conservas, podríamos obtener un ligero balance negativo de sodio. Una más rigurosa restricción a 200 mg. de sodio, manteniendo la dosis de resina en 60 gramos, permite conseguir un balance negativo teórico de 250 mg., sin hacer concesiones para la excreción renal del catión.

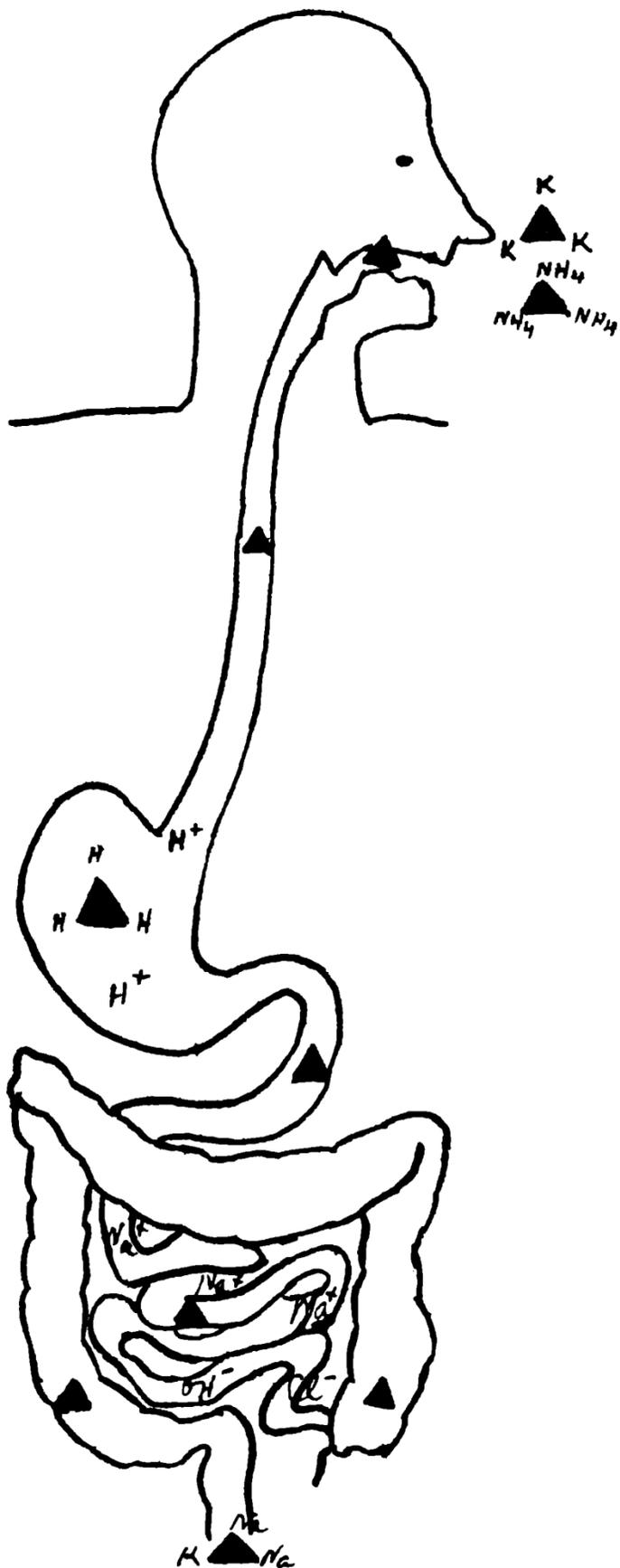
Dock ha hecho observar que si la resina intercambia con los jugos intestinales, los cuales están en libre equilibrio con los restantes líquidos orgánicos, grandes cantidades de sodio serán extraídas con una ingestión baja del mismo catión. El sostiene que el equilibrio debe ser alcanzado en el estómago o primera porción del duodeno para explicar la baja capacidad que poseen in vivo las resinas, y su marcada dependencia de la ingestión alimenticia. Una resina con capa entérica parece tener mayor eficacia, lo que confirmaría su opinión. Es posible que la resina al mezclarse con los lípidos y demás productos de la digestión, al abandonar el estómago, pierda parte de su capacidad de intercambio así que llega a las regiones menos ácidas del intesti

no.

Otros autores registran resultados en animales, de los que se deduce que en el período de control se absorbía un 96% del sodio que llegaba desde el exterior al intestino mientras que al dar conjuntamente con la dieta un 10% de resinas se reducía tal absorción a un 70%, mientras que si combinábamos la resina con la restricción dietética de sodio solamente un 34% se absorbía.

El intercambio de catio - nes comprende también al potasio en igual exten - sión que al sodio, cuando el paciente ingiere por lo menos un gramo de sodio diario con los alimen - tos. Al reducir este aporte a la mitad, la elimi - nación de potasio puede ser hasta de 1,5 m.eq. por cada gramo de resina. Aquí sin duda influye la decidida preferencia de la resina por el ion potasio con respecto al sodio, y nos lleva a te - ner en cuenta la posibilidad de producir déficit de potasio. Este problema puede ser subsanado, co - mo ya expresáramos anteriormente, por la combina - ción de una resina potásica con las formas hidro - genada o amónica. En el medio ácido del estómago se liberan iones potasio y amonio, que se combi - nan con el cloro presente, dando lugar a la forma - ción de cloruro de amonio y cloruro de potasio que son absorbidos rápidamente. El efecto es el

mismo que al dar sales de cloruro de potasio por ejemplo. En el medio alcalino del intestino delgado, la resina, que ha tomado la forma hidrogenada, es convertida parcialmente en la forma sódica y potásica, y el catión es finalmente eliminado con las heces. Un esquema sencillo, a continuación, nos explica gráficamente lo que quisimos decir en palabras: (1)



La administración de resinas, ya lo hemos dicho en páginas anteriores, no produce mayor aumento en la eliminación de calcio y magnesio en la práctica. Tal vez ello se deba a tribuir a que gran parte del calcio alimenticio se presenta como oxalatos o fitatos débilmente ionizables, o bien otras formas que son insolubles en las partes bajas del intestino, como ser jabones, fosfatos, etc. Ello no obstante, algunos autores han relatado casos de tetania por hipocalcemia, y quizás pueda producirse en algunos casos pérdida de calcio esquelético. Conjuntamente se -ría posible la producción de deficiencias de hierro, manganeso, tiamina, riboflavina y aminoácidos, aunque clínicamente no se hayan notado aún. No se produce aumento del nitrógeno fecal, lo que sugiere que no son excretados por las heces muchos residuos ácidoaminados, aunque la resina posee in vitro gran afinidad por estas sustancias.

Es una repetición de lo observado experimentalmente, el hecho de que al producirse el intercambio se liberen iones hidrógeno por cada equivalente del catión, lo que es lo mismo que si se liberara un ácido. Absorbido, debe ser excretado por el riñón para mantener el equilibrio interno, junto con el amoníaco. Aumenta así la cloremia, y como se absorbe menos sodio,

se reduce la cantidad de bases disponibles, con disminución del poder de combinación del anhídrido carbónico; ello puede llevar a una acidosis clínica importante en presencia de daño renal e insuficiencia de la producción de amoníaco. Esto es similar a lo observado al dar sales acidificantes y es una consecuencia del intercambio producido en la luz intestinal. Puede ser evitado por la administración combinada de resinas potásicas, pero no amónicas, pues el ion amonio absorbido se convierte luego en urea y no puede utilizarlo el riñón para neutralizar bases.

### ELECCION DE RESINAS

Las resinas de tipo sulfónico se presentan como gránulos de color moreno, que pueden administrarse envueltos en cápsulas o bien como cereal seco con crema; existen varios tipos en el comercio norteamericano que figuran en la lista que más abajo insertamos, donde se hallan algunos de los productos exis-tentes en la actualidad. Se caracterizan prácticamente por tener menor capacidad y necesitar un pH bajo para tomar la forma catiónica, ello es causa de que se comporten como ácidos fuertes y produzcan gusto desagradable en la boca o localmente irritación gastrointestinal.

Las resinas de tipo carboxílico constituyen un fino polvo que puede ser administrado en suspensión en varios líquidos. Poseen un ligero gusto arenoso, que no es obstáculo para su ingestión. Aquí están de acuerdo la mayoría de los autores en que estas resinas no producen generalmente efectos desagradables, poseyendo sin embargo buena capacidad para la extracción de sodio. En previsión del desarrollo de una hipokalemia, algunos investigadores han simultáneamente agregado la ingestión de otros tipos de resinas, en una de las cuales iba el ciclo potasio y en la otra hidrógeno o

amonio, en la proporción 1:2, resultando así una mezcla que contiene un 20% de potasio. La forma catiónica no siendo acidificante no irrita localmente el tracto gastrointestinal. Kohlstaedt ha preparado una mezcla que él cree de utilidad, y que contiene 59% de resina hidrogenada, 29% de resina potásica y 12% de resina aniónica, próximamente hablaremos sobre ella. Otra combinación afortunada parece ser el Resodec, que es una mezcla de resinas amónica y potásica

Un problema práctico es el volumen que significa dar la dosis habitualmente usada de 45 a 60 gramos diarios en 3 tomas, y añadiendo que a veces se ha llegado a dar 100 gramos por día.

La resina sulfónica se puede dar en cápsulas, 20 a 25 de ellas, ingeridas con cada comida. La resina carboxílica se puede ingerir en cucharadas, de las que generalmente se dan 4 de las de té, rasas, que significan unos 16 gramos, pudiendo mezclarla con agua jugo de frutas, bebidas gaseosas; la toma debe ser repetida 3 a 4 veces diarias entre las comidas.

Una lista de las actuales marcas en boga en el comercio norteamericano, con algunos datos a ellas concernientes, es la siguiente: (1)

<u>Nombre</u>	<u>Sinónimo</u>	<u>Manufac. por C.i.v.º</u>	
Dowex 50	Liquonex CRW	Dow Chem. Co	4,25
Duolite C 3		Chem. Process	3,25
Amberlite 1R 100		Rohm & Haas	1,75
Ionac C 200		Amer. Cyanam.	2,70
Wofatite P, K, KS		I. G. Farben	1,35 2,50
Zeo - Rex		Permutit Co.	2,70
Win 3000 (NH <sub>4</sub> form.)		Winthrop Stearns	
<u>Tipo sulfónico</u>			
Nalcite H.C.R.		Nat. Aluminate	4,15
Amberlite XE 66		Rohm & Haas	4,2
	Amberlite 1R 120	Rohm & Haas	
<u>Tipo Carboxílico</u>			
Amberlite XE 64		Rohm & Haas	10
	Amberlite 1RC50	Rohm & Haas	
Permutit Xac		Permutit Co.	
Alkslex		Researchs Prod. Co.	4,95
Wofatite C		I. G. Farben	7,00
Amberlite XE 96 (forma NH <sub>4</sub> )		Rohm & Haas	
	Resodec (NH <sub>4</sub> y K)	Smith, Kline & French	
Amberlite XE 64 mas	Carbo-Resin (forma K, H y aniónica)	Eli Lilly & Co.	
Amberlite XE 58			

USO DE LAS RESINAS CAMBIA CATIONES EN EL TRATA-  
MIENTO DE LA INSUFICIENCIA CARDIACA CONGESTIVA

En trabajos realizados en pacientes afectados de diversas enfermedades (5) se ha utilizado una resina cambia cationes registrada comercialmente con el nombre de "Resodec" por la casa Smith, Kline & French. El total de casos estudiados comprendió 35 enfermos, de los cuales 3 no tenían edemas, 22 se encontraban en insuficiencia cardíaca congestiva, 5 afectados de cirrosis hepática y ascitis, 3 de edemas nefróticos y 2 con pericarditis constrictiva. Al mismo tiempo que se efectuaba tal terapéutica se procedía a determinar la excreción urinaria diaria de sodio y potasio, determinaciones seriadas de cloro plasmático, bicarbonato, sodio, potasio y urea sanguíneos, claro está que haciendo excepción con los pacientes ambulatorios en quienes no se pudo llevar a cabo estudios tan rigurosos. Se determinó cuidadosamente el peso corporal y sus variaciones para controlar así la marcha de la eliminación de líquidos anormalmente retenidos.

De esos estudios se puede inferir que las resinas deben ser consideradas como un coadyuvante terapéutico útil, sin llegar a causar efectos revolucionarios en el

terreno de la cardiología y sin desplazar la terapéutica actual; por el contrario, se sabe hoy perfectamente que el cardíaco generalmente evoluciona de un modo favorable con digital, reposo y una moderada restricción de sodio alimenticio, pero no es menos cierto que muchos pacientes no alcanzan a lograr una adecuada restricción dietética de sal, y se da el caso de enfermos con edemas persistentes en quienes poco a poco se van haciendo menos eficientes los diuréticos mercuriales. Aquí sí es necesaria la terapéutica resínica y es donde la vamos a apreciar en su verdadero valor: una eficaz colaboradora para el tratamiento de las insuficiencias cardíacas severas e irreductibles por otras medicaciones. Es por ello que no debe verse la administración de las resinas como una manera de decirle al paciente: "coma Ud. la sal que desee", pues la resina no posee suficiente capacidad como para extraer todo el sodio ingerido con una dieta normal.

Es digno de hacer notar que algunos estados edematosos pertenecientes a otros procesos patológicos pueden responder en cierta medida a esta prescripción, y así sucede con los edemas nefróticos, las cirrosis hepáticas con ascitis, en los cuáles se notó marcado aumento de la diuresis ante la administración de

resinas solamente, o bien la potenciación del efecto diurético de los mercuriales por dichos compuestos; igualmente merece consignarse el curso favorable que han experimentado algunos enfermos con pericarditis constrictiva, sin excluir por ello, si es necesario, el tratamiento quirúrgico.

Wood y col. (5) hacen notar que la resina parece rendir al máximo de su capacidad en las personas normales, y administraron a un sujeto libre de edemas, durante 3 días, una resina amónico-potásica (Resodec), con la que comprobaron una disminución bien marcada de la eliminación urinaria de sodio, efecto que persistió 2 días después de la terminación de la ingestión de resina. Ellos creen que hay una ligera diferencia en eficacia que se pronuncia a favor de la resina amónica sobre la amónico-potásica, pero recalcan que es muy ligera, y que de cualquier manera la practicidad del compuesto por ellos empleado es adecuada para el uso clínico. Las dosis que recomiendan por haber sido las más eficaces, son de 15 gramos de resinas por vez, toma que repiten 3 veces por día, mientras el paciente permanece en restricción de sodio alimenticio de 1 gramo diario, que equivale a 2,50 gr. de cloruro de sodio. Muy rara vez se re

quirió aumentar la dosis, y concluyen definitivamente que es su experiencia que es innecesario sobrepasar los 60 gramos diarios de resina, administrando la dieta ya mencionada. Solamente hubo algunos pacientes que requirieron una mayor restricción dietética a 0,5 gr. de sodio diarios (1,25 gr. de sal), tratándose de casos avanzados de insuficiencia cardíaca congestiva, aunque no fue menester cambiar la dosis de resina que se mantuvo en 15 gramos tres a cuatro veces al día. Esta dosificación ha permitido extraer del tracto gastrointestinal, una cantidad de sodio alimenticio que se ha calculado en 40 a 100 m.eq., lo que indudablemente dependerá en sumo grado de la dieta, el paciente, y la magnitud del edema. No dió resultados superiores introducir una toma nocturna de 15 gr., y en casos que requirieran mayores dosis, creen que es más conveniente administrarlas después de las comidas regulares. Un dato importante es la planificación de la terapéutica: se adoptó el criterio de administrar las dosis susodichas durante 4 días con intervalos de 3 días, lo que fué muy del agrado de los pacientes, que se vieron libres de la medicación durante un período apreciable. Un efecto post-resínico muy constante ha sido la persistencia de la restricción de la absorción de sodio dietético durante un promedio de 3 días, siendo el mín

mo de 1 día y el máximo de 5 días, después de suspendida la ingestión del fármaco. Asimismo fué un éxito la tentativa de mantener libres de edemas a pacientes que habían sido sometidos al tratamiento con diuréticos mercuriales con resultado favorable, y en quiénes, dosis pequeñas de resinas, 15 gramos dos veces por día, fueron muy eficaces.

En el estudio previo de Wood y col. (5) realizado sobre personas normales se marcó decididamente el poder de la resina de interferir sobre la absorción del sodio alimenticio en el tracto gastrointestinal. En ellos se vió el ya conocido descenso de la excreción urinaria de sodio, como reflejo del menor aporte inducido por el uso de las resinas. A esto acompañaba una acidosis moderada y con frecuencia aumento de la cloremia. Cuando la resina fue administrada a pacientes con edemas se observó una notable mejoría clínica en 15 de los 22 sometidos al tratamiento. Un grupo de siete enfermos mostró una mejoría muy marcada, aunque previamente habían sido sometidos sin éxito al tratamiento usual de la insuficiencia cardíaca, es decir: digital, reposo y diuréticos mercuriales. Vamos a tomar como e-jemplo a uno de ese grupo, que indudablemente fue de los que mejor respondió al tratamiento: se trataba de una mujer de 60 años que se encon-

traba en insuficiencia cardíaca congestiva con edemas, y poseía una doble lesión valvular de insuficiencia aórtica y estrechez mitral, ambas de origen reumático. Esta enferma venía siendo tratada con diuréticos mercuriales combinados con sales acidificantes del tipo del cloruro de amonio, además de la digitalización. Tal medicación tendiente a acelerar la pérdida de sus edemas se hizo cada vez menos eficiente, lo que redundó en aumento del líquido retenido en sus tejidos, disminución de la excreción urinaria de sodio, aumento de peso y grandes edemas. Se resuelve su internación, y el primer día recibe la dosis de Digitoxina que venía tomando diariamente, más la resina amónico-potásica (Resodec). Hay que aclarar que la cantidad de sodio que aportaba la dieta era de 1 gramo diario, y ella mantenía esa restricción fielmente. A continuación ~~de~~ la terapéutica resínica se inició una marcada diuresis, con liberación de los edemas y disminución del peso corporal, sin embargo la eliminación del sodio urinario permaneció en cero. No hubo alteraciones en el potasio urinario y plasmático, y la cloremia tampoco se modificó, debiendo señalarse una ligera tendencia a la disminución del bicarbonato del plasma que prontamente se normalizó a pesar de la persistencia de la medicación instituída. Tal fue la mejoría, que el paciente, dado

de alta el 5º día, continuó su asistencia como paciente consultorio externo. A los doce días del comienzo del tratamiento se disminuyó la dosis de Resodec a 30 gramos diarios, con lo cual no aumentaron sus edemas ni el peso corporal, y no hubo necesidad de recurrir a la terapéutica adicional con diuréticos mercuriales o sales acidificantes. Así continuó durante dos meses, en cuyo transcurso se siguió administrando la resina y la enferma se mantuvo con mínimos edemas.

La influencia de la resina sobre la diuresis de estos pacientes en estudio, fue manifiesta en 16 de los 22, en los que produjo una ligera a moderada diuresis, mientras que en otros dos produjo un marcado aumento de la eliminación urinaria.

Un hecho que ya ha sido comentado, es bien marcado en estos experimentos y es el aumento de la diuresis o la potenciación de la acción de los diuréticos mercuriales, por el uso de la resina solamente, en aquellos pacientes en quienes habían perdido su eficacia. No podemos, como ya dijimos anteriormente, dar una explicación clara de cual es el mecanismo de acción en la producción del fenómeno, pero es indudable que es beneficioso para los enfermos y preferible a las sales acidificantes, sobre las cuales tiene la ventaja de actuar en casos en que ellas

son insuficientes, y para aunar la restricción de sodio de la dieta. Se ha señalado que el efecto de las dosis diarias de resina equivalen a la ingestión de 8 a 10 gr. de cloruro de amonio, lo que sobrepasa algo la cantidad usualmente administrada de tal compuesto. Puede lo antedicho ser la causa del éxito de las resinas en potenciar la acción de los diuréticos mercuriales. Por otra parte la resina catiónica produce una hipercloremia y acidosis, ambos efectos necesarios para la mejor acción de los mercuriales, aunque no se vea bien si para producir esos estados interviene o no la restricción del sodio alimenticio, o se limita a la acción mencionada líneas más arriba.

Daremos otro ejemplo de un paciente de Wood (5) en quién se nota admirablemente la restitución de la eficacia de los diuréticos, por acción de la terapia resínica. El enfermo, cardiovascular, de origen reumático, con lesiones de estenosis mitral y fibrilación auricular, entro en insuficiencia cardíaca que se fue haciendo progresivamente mayor a pesar del reposo y la medicación instituída en base a digital, restricción de sodio a 1 gramo diario y diuréticos mercuriales. Posteriormente se instalaron ascitis y edemas, rebeldes a la anterior

medicación. Cada vez, fueron mostrándose más impotentes las inyecciones destinadas a aumentar la diuresis y favorecer la eliminación del líquido retenido en el organismo. Se resolvió entonces administrar Resodec, en la dosis de 60 gramos diarios, observándose inmediatamente aumento de la diuresis y comienzo de la liberación de los edemas. Al reinyectar las sales mercuriales, reapareció toda la pérdida eficacia, continuándose la eliminación de líquidos por el riñón, sin que se excretara sodio por la orina, pero hipotásico, no modificándose la kalemia. Al disminuir progresivamente las dosis de resina, no se observó que retornaran los edemas, a pesar de que el paciente reinició su actividad.

Es digno de hacer notar que no hubo mayormente consecuencias desagradables en los enfermos que se sometieron a la medicación con resinas amónico-potásicas. De ahí que las náuseas y los vómitos, la irritación rectal seguida de ardor, diarreas, y aun el gusto no muy agradable, no fueron óbice para que los pacientes ingirieran las dosis prescriptas. Tampoco se notó la formación de bolos fecales, que otros autores han citado como de probable aparición.

Uno de los peligros de la administración de resinas es el que la mayoría de los autores señala, la hipokalemia. Sin

embargo en los estudios de Wood no se observó que dicho fenómeno fuera un riesgo para los pacientes, tal es así que no se obtuvieron niveles por debajo de lo normal, sin que por ello debamos suponer que no pudiera haberse perdido potasio. En contra de tal hecho debemos agregar que los pacientes excretaron por la orina suficiente potasio, lo que nos permite deducir que la resina al producir el intercambio en la luz intestinal, liberaba suficiente potasio que, absorbido, impediría la producción de un déficit del catión. Sólo en dos pacientes se entrevió la posibilidad de la hipokalemia, y ello fue porque se esbozó una intoxicación digitálica que no era de preveer por la pérdida del edema solamente y consiguiente pasaje de grandes dosis del fármaco a la circulación.

El fenómeno opuesto, la intoxicación por potasio no apareció, quizás como tributo al cuidado que se tuvo en no administrar durante largo tiempo la resina a pacientes con daño renal.

No se desarrolló acidosis que impidiera continuar el tratamiento. Quince de veintitrés pacientes estudiados llevaron el poder de combinación del  $\text{CO}_2$  por debajo de 20 m.eq por litro, llegando algunos a 11 meq por li-

tro, aunque se vió que en un número de casos tal descenso retornaba a niveles adecuados al continuar administrando la resina. Quizás intervenga en la producción de esos altibajos el aumento de la fabricación de amoníaco por parte del riñón, al mismo tiempo que sirve para demostrar que los sujetos con adecuada función renal no tienen nada que temer en cuanto a la producción de acidosis.

B.- BASES PARA SU USO EN EL TRATAMIENTO DE LOS PA  
CIENTES GASTROINTESTINALES

En este orden de la Patología se han empleado las resinas cambia aniones, utilizadas en diversos estudios sobre enfermos portadores de úlceras gastroduodenales, gastritis, hiperacidez, dispepsia refleja, etc.

Las numerosas teorías que hasta ahora han tratado de explicar la etiopatogenia de la úlcera gastroduodenal han dejado un sedimento que es hoy aceptado unánimemente: se refiere a la acción de la secreción gástrica en lo concerniente a la producción del dolor - y aún quizás en la del mismo cráter ulceroso - tal como se desprende de las siguientes conclusiones, tomadas de Estiú M. (18):

"en un área desvitalizada de la mucosa atacada por el jugo gástrico, se inicia la digestión, que conduce a la erosión, la cual puede cicatrizar o llegar a una úlcera aguda, que, en su persistencia se hace subaguda o crónica. Al factor agresivo se le opone otro, derivado de la mucosa, que prácticamente se expresa como resistencia, de manera que el problema de la úlcera queda circunscripto a un paciente que tiene: o una resistencia normal de la mucosa sometida a un excesivo daño por una secreción gástrica anormal, o una mucosa menos re

sistente susceptible de lesionarse por una secreción clorhidropéptica normal o subnormal".

Bien vemos la importancia de la secreción gástrica, con sus componentes más importantes, la pepsina actuando en la digestión de la mucosa, y el ácido clorídrico activándola. De manera que si nosotros actuamos sobre ella separándola de la secreción gástrica, o la inactivamos alcalinizando el medio gástrico, podríamos tratar exitosamente la lesión ya instituída, o bien prevenir su formación o desarrollo.

Los diversos métodos terapéuticos han tratado de alcanzar ese efecto por distintos caminos: médicos o quirúrgicos, tendientes todos a adecuar un pH y mantenerlo estable para favorecer la cicatrización de las lesiones o prevenir su aparición. Con ese fin se han usado los distintos antiácidos, los que han evolucionado ampliamente a medida que los nuevos conocimientos permitieron comprobar su eficacia o sus desventajas. Requiere una serie de virtudes en el antiácido perfecto que ningún medicamento podía reunir:

- a) sabor insípido, sin ser astringente para la mucosa oral;
- b) ser insoluble y no absorbible;
- c) neutro en medio acuoso, pero capaz de neutralizar grandes cantidades de ácido con pequeñas

- de antiácido;
- d) no ser constipante, no producir flatulencia, no actuar como laxante irritativo;
  - e) no alterar el balance ácido-básico;
  - f) no alterar el metabolismo mineral;
  - g) no alcalinizar el tracto urinario;
  - h) no producir acidosis secundaria;
  - i) no retardar el tiempo de vaciamiento del estómago, ni acelerarlo.

Ahora bien, se ha encontrado que las resinas cambia-aniones son capaces de responder a estos requerimientos. En 1945, investigaciones de Segal y col. (4) comprueban la acción de una resina aniónica, Amberlite IR 100 ó Resinat, obteniendo resultados favorables en cuanto a la propiedad de la resina de elevar, in vitro el pH de soluciones acidificadas, tales como leche, jugo gástrico, hidróxido de aluminio coloidal, etc. Observaron además que la resina en libre movimiento, por agitación, poseía mayor actividad. La pepsina se inactivaba por alza del pH de la solución, y observaciones posteriores han comprobado que también interviene en este proceso la absorción por el compuesto, que se realiza en cierta cantidad (2)

Observaciones de Martin y Wilkinson (4) sobre neutralización de la acidez

gástrica permiten objetivar en números la capacidad de la resina ya citada: es así que con 5 gr. de Amberlite IR 100 se puede captar 250cc. de HCl 0,1 N. a un pH de 4 y a 37,5<sup>a</sup> C. Igualmente comprueban que con 11 gr. de la resina se podía elevar el pH de 600 cc. de jugo gástrico, desde 1,5 hasta 4, a una temperatura de 27<sup>a</sup> C.

Todos estos trabajos hacen resaltar las ventajas de las resinas en cuanto a su falta absoluta de toxicidad, rapidez de acción, no producción de acidez secundaria, ni alteración del metabolismo mineral (acción sobre los cloruros y fosfatos), adecuada neutralización carencia de poder constipante.

Posteriores estudios permiten confirmar que la terapéutica con resinas alivia el dolor del ulceroso, produce rápida mejoría sintomática, y puede llegar a la curación en elevado número de enfermos.

Todas estas consideraciones acerca de la acción de los medicamentos en el tratamiento de la úlcera gastroduodenal, no excluyen la institución de la dietoterapia, procedimiento soberano y fundamental, que en ningún caso puede excluirse.

La administración de Resinat a un grupo de 30 enfermos duodenales, por Marks, produce la liberación completa de sus sín-

tomas en el plazo de 5 días en un 76,6%, mientras que un 6,6% experimenta mejoría de mayor proporción que con los alcalinos.

En otro grupo de 120 enfermos ulcerosos, tratados por Weiss, Espinal y Weiss (4), se nota la desaparición de toda la sintomatología en un plazo no mayor de 2 a 3 días, y se comprueba la cicatrización en un gran número de casos en un período de tiempo que variaba de 2 a 4 semanas, lo que se controló por el examen radiológico seriado. Las dosis utilizadas fueron de 0,5 gr. administrados cada hora durante el día, por períodos de 1 a 2 semanas; luego continuaron con 0,25 a 0,5<sup>0</sup> gr. cada 2 ó 3 horas durante el día. Gastrosópicamente se pudo comprobar que la resina se distribuye como una capa por toda la mucosa gástrica. No se produjeron reacciones secundarias de ninguna especie.

Otros autores recomiendan dosis de 1 gr. de resina cada 2 horas durante el día, y asemejan su efecto al de los geles de hidróxido de aluminio, comprobando que el tiempo de curación es similar en los que fueron tratados con resinas y con los otros compuestos, con la ventaja de que las primeras no producen estreñimiento y parecen ser algo más eficaces.

La resina actúa como un absorbente de ácido en el medio estomacal y pasa

luego al tracto intestinal, donde en el medio alcalino se deshace de él, eliminándose sin modificar su composición química.

Hall y Hornisher efectuaron estudios con control radiológico de curación en 50 ulcerosos duodenales, 33 de ellos tratados con resinas y 7 con régimen de Sippy modificado. Las dosis de Resinat fueron administradas en cápsulas de 0,25 gr. cada 2 horas desde las 7 de la mañana hasta las 9 de la noche. Aprecióse la curación de la lesión ulcerosa en un tiempo medio de 19 días para los que tomaron la resina, y del doble para el grupo restante.

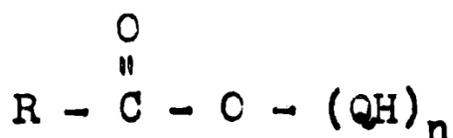
Es indudable, como ya lo hemos hecho resaltar en otro campo de la clínica que la resina no es la última palabra en lo que se refiere a los ulcerosos gástricos y duodenales, pero queremos poner de relieve que su uso implica la obtención de las siguientes ventajas sobre la terapéutica usada hasta el momento:

- a) de los alcalinos comunes se destacan por no producir acidosis secundaria, ni pérdida de cloruros del organismo;
- b) de los geles de hidróxido de aluminio, en que no produce estreñimiento;
- c) además presenta una cierta diferencia a su favor en cuanto a que elimina los síntomas en menor tiempo, y lleva a la curación anatómica en



drico libre en el estómago, sin necesidad de recurrir al sondaje gástrico. Los autores trataron de combinar un catión indicador (colorante, elemento radioactivo) con una resina cambia cationes, de manera que ese catión pudiera ser canjeado únicamente por el ion hidrógeno o por lo menos lo fuera en la mayor proporción posible. De tal modo que, administrado el compuesto, se produjera el intercambio con los hidrogeniones del jugo gástrico y se liberara el catión mencionado, que sería absorbido y excretado por alguno de los emunctorios, en donde sería fácil su determinación por medios químicos o de otra naturaleza.

Obtuvieron un compuesto en base a la combinación de la resina Amberlite IRC-50 ó XE-96, forma ácida, con el clorhidrato de quinina, de modo que el grupo activo quedó así constituido:



y su capacidad era tal que 1 gramo de resina captaba 20 mg. de clorhidrato de quinina en su equivalente en cationes quinina.

Comprobaron "in vivo" que el canje de los iones H en una solución de jugo gástrico sólo se efectuaba a un pH por debajo de 3,20. Luego dieron 2 gr. del compuesto por boca junto con 50 gr. de alcohol al 7% como estimulante de la secreción gástrica; comprobándose por medio

de la extracción de la quinina o por medio de la fluorescencia con luz ultravioleta, la presencia o ausencia del catión indicado, en la excreción renal. El resultado fue positivo para los enfermos que segregaron ácido, apareciendo el indicador en las tres muestras de orina, mientras que fue negativo para los aquílicos en la muestra de orina recogida en la primera hora, presentándose un tercer grupo de enfermos, que comprendía un 20%, que eliminaba quinina por la orina recién en la segunda hora.

Es posible que otros cationes presentes en el tracto gastrointestinal, tales como el potasio, sodio, calcio, magnesio, pudieran desplazar al catión quinina, en competencia con el hidrogenión, pero en la práctica tal desplazamiento es ínfimo, por condiciones de pH y de concentración. En todo caso el tiempo a que aparece la quinina liberada, en las muestras de orina recogidas, y su cantidad, son importantes para hacer la diferenciación entre el proceso desarrollado en el estómago y el que se lleva a cabo en las regiones más bajas del intestino.

Un trabajo posterior de los mismos autores (4) les permite llegar a dividir a los individuos de experimentación en 3 grupos, de acuerdo a la respuesta obtenida ante la prueba antedicha:

- a) individuos que eliminaron quinina por la orina durante las dos primeras horas posteriores a la ingestión de la resina; este grupo por lo tanto tiene acidez clorhídrica libre;
- b) individuos en quienes la eliminación urinaria de quinina apareció recién en la tercera hora; en ellos pues no hay acidez clorhídrica libre;
- c) individuos que no eliminaron durante la primera hora, pero sí en la segunda; aquí los autores determinan cuantitativamente la quinina existente en la orina de esa segunda hora, y con ese dato pueden decidir si hay acidez clorhídrica libre o no.

Dentro del mismo campo haremos una última cita, Bargen (4) ha utilizado las resinas en espolvoreo alrededor de las fístulas abdominales, para prevenir las dermatitis ocasionadas por los jugos gastroentéricos en contacto con la piel.

También los pacientes afectados de cirrosis hepática descompensada, que como consecuencia sobrellevan edemas y ascitis, fueron sometidos a la terapéutica con resinas, con el objeto de comprobar si era posible librarlos de ese estado. Cinco pacientes durante períodos variables entre 4 a 15 días, ingirieron las resinas, demostrando buena tolerancia. Cuatro de ellos tenían confirmación del diagnóstico por medio de la

biopsia (cirrosis portal). Dos presentaron aumento de la diuresis por el efecto de la resina exclusivamente; mientras que el resto acusó potenciación del efecto diurético de los mercuriales, cuando previamente estos y el cloruro de amonio habían fracasado en influenciar la eliminación del líquido.

Además de ese modo se logra una adecuada toma salina que permite una mejor ración proteica en estos enfermos que generalmente son difíciles de manejar desde el punto de vista dietético.

C.- BASES PARA EL USO DE LAS RESINAS CAMBIA IONES  
EN LOS PACIENTES RENALES.

Dentro del capítulo de la patología renal subsisten aún una cantidad de problemas sin resolver, que por tal razón, son objeto de numerosas especulaciones de índole teórico-práctico, que ha llevado a la aparición de numerosos procedimientos terapéuticos, novedosos en su mayoría, que sin embargo no han alcanzado a llenar por completo el vacío existente.

Es así que la nefrosis, con sus consecutivas grandes pérdidas de sero-albúminas y los grandes acúmulos de líquidos en los tejidos, con formación de edemas, ha sugerido la utilización de plasma conservado, o sero-albúmina en las mismas condiciones, para reemplazar la falta de tales elementos, aunque con el inconveniente de significar para el enfermo una posibilidad de reacciones molestas, y una sobrecarga económica. Igualmente sustitutos más económicos como la glucosa polimerizada, gelatina, etc., no han probado aún que estén exentos de producir secuelas. Ultimamente han surgido dializadores, que requieren, ya lo dijimos anteriormente, complicado manejo, conocimientos especializados, y a veces dan lugar a desagradables reacciones. Asimismo han pasado por el tapete las mostazas nitrogenadas, cier-

tos diuréticos, el ACTH y la Cortisona, las enfermedades febriles provocadas (rubeola, etc.), y otros muchos agentes y procedimientos terapéuticos. Indudablemente, la restricción de sodio alimenticio puede ser de gran ayuda para controlar el edema, aunque ya hicimos notar, al tratar de 'el uso de las resinas en los pacientes cardiovasculares' cuales son los obstáculos que se oponen a la obtención de una adecuada restricción dietética de sodio.

De tal manera, es razonable que se haya intentado obtener resultados favorables con el uso de las resinas cambia iones en esta enfermedad. Estudios llevados a cabo en niños nefróticos (10) utilizan una resina cambia cationes carboxílica hidrogenada, por períodos alternados de 3 a 6 días. El total de pacientes fue de 4 niños nefróticos con edemas, en los cuales se empezó el experimento dando una dieta láctea hiposódica, con restricción de sodio de 1 a 3 m. eq., lo que ya se hizo antes de comenzar a dar la resina, y se prosiguió algún tiempo después de suspendida su administración. Posteriormente se les permitió a algunos de los enfermos una mayor ingestión de sodio, sin interrumpir la toma de resina. En la generalidad de los casos se adicionó sulfato ferroso y vitaminas, dándose agua a discreción.

En cuanto a la dosis ad ministrada, en principio se quiso mantener la más aceptada hasta ahora, de 30 a 40 gr. diarios, pero se encontró que no todos los niños podían ingerir tal cantidad de resinas, y los resultados fueron muy variables, pudiéndose decir que la dosis media fue de 12,4 a 17,7 gramos.

A pesar de ese inconveniente algunos cambios aparecieron en los niveles plasmáticos de distintos componentes, en los niños sometidos a una dieta hiposódica; así fue que se produjo un descenso en los valores de anhídrido carbónico que promedió 4,10 m.eq. por litro, lo que desapareció al suspenderse la resina. Otro de los componentes, el cloro, no sufrió las variaciones en sentido del ascenso, que aparecía con las resinas acidificantes y que llevaba a la hipercloremia, aquí más bien una pequeña baja de los valores se hizo sentir en el período post-resina, De los restantes elementos, el único que mostró variaciones fue el potasio que disminuyó su nivel en 1 m.eq. por litro, para retornar a lo normal en períodos posteriores que cursaron sin terapéutica.

El ya conocido aumento de la excreción fecal de potasio ocurrió también en esta ocasión en todas las categorías: m.eq. por

día, m.eq. por cien gramos de materias fecales, m. eq. por gramo de nitrógeno; conjuntamente se produjo una disminución de la excreción urinaria de dicho catión, aunque de ninguna manera se produjo balance negativo, por lo que debemos considerar que los dos cambios se anularon mutuamente.

Por lo que concierne al catión sodio ningún cambio sustancial se produjo, no debiéndose olvidar que los pacientes estuvieron en una dieta hiposódica.

Ocurrió también un menor cambio en la excreción diaria de cloro fecal y de creció la eliminación urinaria de este ion, fenómeno que no pudo atribuirse claramente a ningún mecanismo conocido. Necesítase, sin duda, mayor número de casos, para comprobar si se mantiene tal variación. Una tentativa de atribuirlo a la menor excreción urinaria de potasio fracasó debido a que el período posterior a la supresión de la resina mostró que tal secuencia no era válida. Quizás haya intervenido la acidosis y quizás la dieta hiposódica mantenida, fuera de por sí la causa de dicho fenómeno.

En dos de los pacientes se efectuó un período de 9 y 12 días, en los cuales se permitió una dieta sin restricciones, con cantidades normales de sodio. Como consecuencia,

se obtuvo un marcado aumento de la excreción fecal de sodio y de potasio sin que se alteraran mayormente el cloro y nitrógeno fecales. Debe atribuirse ello a la acción de la resina sobre una mayor cantidad de sodio presente en la dieta y por ende en el tracto gastrointestinal.

De la posterior evolución de los pacientes, con pérdida de los líquidos retenidos en los tejidos, aún sin tomar la resina, puede deducirse que la resina no influyó en acelerar la liberación de ese estado edematoso, aunque si podríamos atribuirle un efecto favorecedor del mantenimiento de la diuresis a través de sus efectos acidificantes, lo que quizás no se hubiera producido de no mediar esa circunstancia o tal vez hubiera sido de menor cuantía.

No hubo una tendencia definida en cuanto al nitrógeno no proteico de la sangre, ya que diversas fluctuaciones aparecieron en los sujetos de estudio. Ya vimos que no sucedía lo mismo con el anhídrido carbónico sérico, y aquí si uno de los niños, el que llegó a tener un más bajo nivel, experimentó disnea, coincidente - mente con un proceso febril respiratorio. Todo el cuadro cedió a la terapéutica con antibióticos, calcio, y bicarbonato de sodio parenteral.

Hubo hipocalcemia, pero ninguno desarrolló tetania, y creen los autores

que debe atribuirse el bajo nivel de la calcemia a las igualmente bajas concentraciones de seroalbúminas.

Es pues evidente que una de las dificultades principales con que se tropezó en estos estudios, fue debida a lo difícil que resultó a los pacientes ingerir y retener las dosis necesarias del medicamento. Ello sucedió en contraste con la perfecta aceptación por niños sanos de iguales cantidades, y de manera inexplicable en los mismos enfermos, quienes mostraron mayor tolerancia cuando se les administró una alimentación sin restricciones.

Como consecuencia práctica de los resultados obtenidos, no se puede decir que las dosis de resinas incorporadas fueran capaces de producir cambios significativos en el curso de la enfermedad o en la composición de los componentes plasmáticos, de los que sobre todo el sodio, no sufrieron variaciones que pudieran influir sobre la retención anormal de líquidos. En la medida que es posible conseguir restricción dietética de sodio, la resina es incapaz de agregar ningún efecto adicional, por lo menos con las cantidades administradas; de manera que si con la dieta hiposódica solamente, se pudiera controlar el edema, no es menester recurrir a la terapéutica con resinas, en busca de una mejoría clínica.

Además es posible atribuir a la medicación un período de anorexia posterior a su suspensión, que de consuno con el rechazo de la ingestión de leche, llevó a los pacientes a un balance nitrogenado negativo.

No queremos significar de ningún modo, que la resina no pueda ser útil en estos estados, y probablemente ello dependa de una mayor tolerancia para tales compuestos, lo que se ha alcanzado posteriormente suspendiendo la resina en almidón de maíz sazonado; de igual modo quizás se alcance un efecto benéfico por una potenciación de la diuresis, debido tal vez a las propiedades acidificantes de las resinas, lo que sin duda no sucedería en algunos de estos casos de no mediar el empleo de estos intercambiadores.

Igualmente debemos hacer notar la eficacia mantenida por las resinas para aumentar la excreción fecal de sodio, cuando se pasó de una dieta hiposódica a una sin restricciones, lo que no es bastante sin embargo, para deducir si la resina producirá o no balances negativos de dicho catión.

Otras circunstancias podrían quizás influir sobre la particular habilidad de las resinas para interferir en la absorción del sodio alimenticio en el tracto gastrointestinal, tal como sería la presencia de grasas, cal -

o y otros compuestos, lo que requiere mayores estudios.

En los pacientes con insu  
ficiencia renal o en los anúricos, uno de los pe  
lgros que más amenaza a la supervivencia es la acu  
mulación de potasio, que al llegar a ciertos nive  
les puede ocasionar fenómenos de paro cardíaco  
que condicionen un desenlace fatal. Las resinas a  
cidificantes parecen tener utilidad para mejorar  
la situación de estos enfermos pues producen hipo  
kalemia, es decir eliminan el exceso de potasio re  
tenido, al captarlo y excretarlo por las heces.

Elkinton ha tratado tales  
pacientes con éxito, con resinas cambia cationes,  
basado en tales principios.

L. Hayat (15) ha comproba  
do el mismo fenómeno y llama la atención sobre el  
peligro de producir hipokalemia con el uso de la  
resina llamada Resedec.

Doek y col. (13) demuestran que es posible eliminar de la dieta hasta 1  
m.eq. de potasio (39 mg.) por gramo de resina car  
boxílica o amónica.

Igualmente los trabajos  
de Danowski y col. (10) en niños nefróticos mues-  
tran la capacidad de las resinas para bajar los e  
levados valores de potasio. Consideran los vale-  
res por encima de 5 m.eq. en el suero como sinóni

mos de retención de potasio por mal funcionamiento renal, comprobando la efectividad de la terapéutica instituída para retrotraer dichos niveles a cifras normales, hasta tal punto que uno de los pacientes desarrolló hipokalemia.

Dentro del grupo de los pacientes con insuficiencia renal debemos precavernos de la aparición de un fenómeno conocido como "low salt syndrome", o síndrome de depleción salina, ya descrito por Schroeder. Este síndrome se presentó en los estudios de Wood y col. (5) en dos pacientes. En uno de ellos el sodio sérico fue de 139 m.eq. por litro, y la cloremia bajó a 86 m.eq., con una kalemia de 3,6 m.eq. Se notó un inmediato ascenso de la úrea sanguínea, y marcado desmejoramiento del enfermo. Se instituyó rápidamente una terapéutica basada en suero salino hipertónico endovenoso, cloruro de potasio por boca, restableciéndose prontamente la diuresis, descendiendo a valores normales las cifras de urea elevadas, recuperándose en una palabra el estado anterior. En otro paciente con glomerulonefritis crónica y edemas, con altos niveles de urea sanguínea, se dio la resina con producción de acidosis, lo que motivó una abundante diuresis y pérdida de los líquidos retenidos, pero se notó un rápido aumento de la azoemia de 81 mg.% a 177 mg.%.

Debemos pues considerar

con cuidado a los pacientes con insuficiencia renal, por el peligro de la producción de los dos siguientes efectos:

- a) posibilidad de aparición de un síndrome de depleción salina;
- b) agravación de una insuficiencia renal ya establecida.

Debemos hacer una última mención dentro de los pacientes renales, y es a la aplicación de las resinas en el tratamiento de la toxemia del embarazo. Esta es una afección que comúnmente se anuncia por signos preliminares que permiten al médico que sigue y controla cuidadosamente a la gestante, prever y prevenir en consecuencia, la eclosión de dicho estado mórbido. Generalmente es un aumento excesivo de peso, que es atribuido a la retención de líquidos en el organismo conjuntamente con los electrolitos, de los cuales sabemos que es el sodio quien juega un importantísimo papel. Hoy se cree que tal retención se debe a un aumento en la reabsorción tubular renal de sodio, lo que condiciona una reabsorción aumentada de agua, para mantener las constantes físico-químicas del organismo. No es posible explicar adecuadamente, con los conocimientos actuales, el mecanismo por el cual se llega a esta situación, pero algunos autores (22) creen que es de suma importancia el rol que tiene la hipófisis posterior

por intermedio de su hormona antidiurética, en es  
tos estados de retención acuosa.

Como quiera que sea, la  
dieta hiposódica, es un eficaz recurso terapéuti-  
co que permite evitar su aparición o remediar es-  
tos estados. Pero tiene el inconveniente de no  
ser agradable al paladar, y ello resulta, muchas  
veces, en que la embarazada desoiga los consejos  
del médico, y se requiera una adecuada vigilancia  
en el medio hospitalario, con las consiguientes  
forzadas molestias que esta internación traerá a-  
parejada en numerosos hogares.

Con la aparición de las  
resinas cambias cationes, se ha adelantado un gran  
paso en la solución del problema de la dieta po-  
bre en sodio que no resulte al mismo tiempo monó-  
tona y desagradable al paladar. Ellas impiden la  
absorción del sodio en el tracto gastrointestinal  
con una toma del catión que permite mejorar las  
condiciones de palatabilidad de los alimentos. Se  
las ha utilizado a las dosis de 15 gramos tres ve-  
ces al día (21), administrándolas mezcladas con  
jugos de frutas, para disimular un tanto su sabor  
un poco desagradable. Las siete embarazadas sometidas a este régimen retenían líquidos sin presen-  
tar fenómenos de preeclampsia o eclampsia.

Se demostró que la inges-

ción de resinas permitía la toma diaria de 2 a 3 gramos de sodio sin entorpecer la movilización de los líquidos retenidos, propia de toda dieta hiposódica. En cambio no se produjo el mismo efecto cuando la ingestión de sodio fue liberal, e cuando a pesar de limitarla a 2 ó 3 gramos no se administró conjuntamente las resinas.

Creemos que se puede inferir de este estudio que las resinas cambia cationes merecen emplearse en los estados de retención de líquidos en las gestantes, ya que pueden ser un valioso auxiliar en el tratamiento de tales situaciones, en aquellas pacientes que se niegan a seguir la dieta pobre en sodio, e no pueden sobre llevarla.

Aunque no pertenece a este grupo, haremos una última cita con respecto a la utilidad de las resinas en el campo de la investigación. En 1944, Steinberger (4) dio cuenta del empleo de una resina cambia cationes para captar el calcio de las muestras de sangre e impedir su coagulación. La capacidad de la resina era de 2,2 m.eq. de calcio. Al pasar la sangre en contacto con la resina era despojada del calcio, y de ese modo quedaba apropiada para estudios hematológicos, serológicos y bioquímicos, pudiéndose regenerar la resina por medio del lavado con solución de cloruro de sodio

CONSIDERACIONES SOBRE EL USO CLINICO DE LAS RESI-  
NAS CAMBIA IONES

De los experimentos realizados clínicamente con resinas cambia cationes carboxílicas, en perros y en seres humanos, se pueden deducir una cantidad de observaciones que nos permiten hacer un juicio más o menos certero con respecto a las características de los compuestos en estudio, conocer algo mejor las variadas manifestaciones que resultan de su aplicación práctica, y postular que mejoras se pueden propiciar para un mejor uso y tolerancia por los enfermos.

De allí que hayamos visto la eficacia de las formas sódica, potásica, amónica e hidrogenada, en aumentar la eliminación de sodio y potasio fecales. El primer catión fué captado en una proporción de 1 m.eq. por gramo de resina ingerida, y el segundo en un 50% más. Claro que al mismo tiempo que se administraba la forma sódica y potásica de la resina, algunos de los iones desprendidos al producirse el canje, eran almacenados en el cuerpo, puesto que los datos de balance informaron que se eliminaba por las heces menor cantidad que la que se ingería.

Resulta pues, que es posible utilizar las formas antedichas, con la excepción de la forma sódica, para producir una menor absorción de sodio, en los casos que fuera necesa

rio prevenir su retención en exceso • quisiera producirse una pérdida del retenido en el organismo.

Observaciones similares han remarcado la influencia de la dieta sobre la acción de canje. Sucede que es mayor el aumento de la eliminación de sodio fecal cuando la dieta es más liberal y contiene este catión en mayor proporción. Inversamente cuando el individuo se ve sometido a una severa restricción dietética, reduce la eficiencia de la resina en captar sodio, y en consecuencia es menester abocarse a una terapéutica más larga, para tratar de obtener éxito, • bien aumentar la toma de la resina hasta cantidades que resultan difíciles de tolerar en algunos pacientes, sobre todo aquellos que ya figuraban con anorexia • vómitos. De todos modos resulta imposible que en una dieta liberal conteniendo 100 a 300 meq. de Na., se pueda, con las cantidades ordinariamente administradas, llegar a producir balances negativos • impedir la absorción de cantidades importantes del mismo elemento.

Un efecto contrario se produce en la eliminación urinaria de sodio, que como reflejo de la menor absorción por el tracto gastrointestinal se redujo en alto grado.

Las resinas llamadas acidificantes, tales como las del ciclo amonio • hi-

drógeno, poseen efectos secundarios, condicionados por su propiedad de intercambiar iones, que llevan al desarrollo de acidosis. El mecanismo más factible ha de ser la liberación de iones hidrógeno y amonio en la luz intestinal, por la acción de los iones sodio y potasio, y la consiguiente absorción y transporte a los líquidos intersticiales, con producción de acidosis. En los individuos sin lesiones renales tal acontecimiento es beneficioso, pues contribuye a favorecer la liberación del líquido retenido en los tejidos, y a veces induce el mantenimiento de una diuresis que sin ello se suspendería. El mecanismo que interviene en tales fenómenos ha querido ser explicado en páginas anteriores, sin que pensemos que no pueda ser modificado por nuevos descubrimientos.

En los pacientes con insuficiencia renal es mucho más marcada la acidosis que se presenta y que ya se manifestaba anteriormente, por lo que no ejercería ningún efecto beneficioso aumentar tal estado por la administración de resinas acidificantes. Es conveniente en los individuos portadores de tal falla, disminuir las dosis suministradas o bien efectuar la terapéutica con resinas no acidificantes, o con mezclas. Como quiera que sea la no producción de acidosis por la mezcla amónico-potásica o hidrógeno-potásica es secuencia de la menor cantidad de iones amonio o

hidrógeno administrados, y resulta prácticamente en una menor eficacia para extraer sodio, dado sin duda, por la mayor afinidad de estos compuestos para el potasio, y en consecuencia menor producción de intercambio iónico.

Con respecto a la peculiaridad de algunas resinas, de producir hipokalemia es menester tener en consecuencia la posibilidad de aparición de un déficit de este catión. Se ha visto que un descenso en los niveles normales sanguíneos de potasio trae efectos tales como: parálisis musculares; cambios en el electrocardiograma, sobre todo del segmento S-T y de la onda T, con alargamiento del intervalo Q-T. Asimismo es posible que al salir potasio de las células y eliminarse al exterior se produzcan necrosis de las células miocárdicas y musculares. Por ello debemos cuidar este aspecto en todos los pacientes sometidos a tratamiento, y estar sobre manera alerta en quienes padezcan procesos como inanición, o se estén administrando diuréticos mercuriales, o ACTH o Cortisona, estados todos que requieren mayores cantidades de potasio. Esta depleción de potasio podrá ser cubierta por la administración conjunta de resinas potásicas o sales potásicas.

Tal fenómeno podrá ser beneficioso en cambio, en circunstancias en las que se acumule potasio en cantidades excesivas,

que pueden llegar a producir paro cardíaco y muerte consecutiva. Es en la insuficiencia renal sobretodo que hay tendencia a la hiperkalemia, lo mismo que en pacientes anúricos o con insuficiencia suprarrenal, por lo que aquí podrá usarse al máximo la tendencia a la producción de hipokalemia, mientras que por la inversa debe prescribirse la administración de resinas potásicas.

Las resinas del ciclo sodio, podrían aprovecharse teóricamente en ciertos cuadros clínicos en que a la vez que exceso de potasio hay déficit de sodio. Tal sucedería en sujetos con lesiones renales y en los Addisonianos, sin que la práctica haya demostrado aún que éste modo de pensar sea valedero, y superior a los procedimientos actualmente en boga, debido sobretodo a que generalmente al exceso de potasio le acompaña de igual manera el sodio.

El ciclo cálcico no resultó útil en la insuficiencia renal, donde por su menor producción de acidosis y reducción de la hiperfosfatemia, convenía emplearlo. Quizás influya el hecho de su mayor afinidad para las resinas que el sodio y potasio con quienes debía intercambiar, sin olvidar el alto contenido en calcio de la dieta corriente. No se produjo con ellas, hipocalcemia, quizás por lo breve de su administración o por el déficit de K, que la enmascararía.

POSIBILIDADES DE MEJORAR LA CAPACIDAD PRACTICA DE LAS RESINAS.

Deck, citado por Danowski (11), sostiene que sólo el 50% de la capacidad teórica de las resinas rinde frutos en la práctica. Las siguientes circunstancias inducen a creer que mejorarán ese porcentaje:

- a) el uso de variedades del esquema básico de la resina, con partículas mucho más pequeñas;
- b) uso de mejores vehículos, como ser la suspensión de las grandes dosis en almidón de maiz, y como no es iónico puede aumentar el intercambio.
- c) posibilidad de que el calcio de una dieta láctea bloquee los lugares de cambio, dificultando el canje con el sodio que ya es escaso en ella;
- d) un compuesto con etanol y resinas, como elixir p.ej. aumenta el intercambio, debiendo probarse su tolerancia y efectividad en la práctica;
- e) posibilidad de crear resinas con una molécula orgánica en el lugar de canje, y por consiguiente con menores efectos secundarios.

B I B L I O G R A F I A

- 1) HOOBLER S.W.- The use of cation exchange resins in clinical medicine - The Bulletin - American Society of Hospital Pharmacists - 2 - 90 - 1951.-
- 2) ARNOLD W.F.- Aplicación médica de las resinas cambia iones - El Día Médico - 88 - 4035 - 51-
- 3) Publicación Científica de E.Lilly.- Ion Exchange - Research Today - 3 - 50 - 1951.-
- 4) ROMEO ORBEGOCZO J.Ma.- Las resinas de cambio de iones - Rev.Clin.Esp.- XLI - 421 - 1951.-
- 5) WOOD J.E.,FERGUSON D.H.,LAWRENCE P.- Cation exchange resins as an adjunct in treatment of heart failure - The J.A.M.A. - 148 - 820 - 52-
- 6) DANOWSKI T.S.,GREENMAN L.y col.- An introduction to experimental and clinical studies of carboxylic cation exchange resins - The J. of Clin.Invest. - XXX - 979 - 1951.-
- 7) DANOWSKI T.S.,GREENMAN L.y col.- Carboxylic cation exchange resins effects in dogs - The J. of Clin.Invest.- XXX - 984 - 1951.-
- 8) GREENMAN L.,PETERS J.H.y col.- Biochemical changes accompanying the ingestion of a car-

- boxylic cation exchange resin in the hydrogen ammonium, sodium, potassium, or calcium forms. The J. of Clin. Invest.- XXX - 995 - 1951.-
- 9) PETERS J.H., DANOWSKI T.S. y col.- Acidifying and non-acidifying carboxylic resin mixtures used, alone and with ACTH or Cortisone - The J. of Clin. Invest.- XXX - 1009 - 1951.-
- 10) MATEER F.M., ERHARD L.H. y col.- Sodium restrictions and cation exchange resin therapy in nephrotic children - The J. of Clin. Invest.- XXX 1018 - 1951.-
- 11) GREENMAN L., PETERS J.H. y col.- Probable clinical utility of cation exchange resins - The J. of Clin. Invest.- XXX - 1027 - 1951.-
- 12) ARRARAS E.- Intercambiadores iónicos en la separación de cafeína de la yerba mate - Tesis de doctorado - Univ. Nac. de Eva Perón - Fac. de Química y Farmacia -
- 13) EDITORIAL - Resinas de recambio de iones en el tratamiento del edema - Rev. Clin. Esp.- 42 - 127 - 1951.-
- 14) DANOWSKI T.- El uso de resinas que intercambian cationes en clínica - Ann. of Int. Med. 35 - 529 - 1951.-

- 15) EDITORIAL - Resinas a cationes movibles -  
Sec. Sciences Medicales Tunisie - 1951.-
- 16) Publicación Científica de E.Lilly - El con -  
trol del edema con "Carbo-Resina"- 6 - 83 -  
1951.-
- 17) Publicación Científica de E.Lilly.- La apli -  
cación clínica de la restricción dietética  
de sodio - 1 - 8 - 1952.-
- 18) ESTIU M.- Factores etiopatogénicos relevantes  
en la úlcera péptica - Rev.Méd.del Inst.Gral.  
San Martín - 6 - 7 - 1951.-
- 19) GRIFFITH R.S., HELMER C.M.y col.- Low sodium  
diet and resin therapy in hipertensión - Fe -  
deration Proceedings 1 - 1952.-
- 20) KUNIN R., MYERS R.J.- Ion Exchange Resins -  
New York - John Wiley and Sons - 1950.-
- 21) PENMAN W.R.- Empleo de las resinas de inter -  
cambio catiónico como tratamiento de la re -  
tención de líquidos en las embarazadas norma  
les y toxémicas - The Am.J.Med.Sc.- 222 - 193  
1951.-
- 22) SCRIBANO M.- Enfermedades del riñón.Hiperten -  
sión - Madrid - Edit.Paz Mentalve - 1951.-
- 23) FEINBERG A., ROSENBERG B.- The use of a carbo

xylie cation exchange resin int the therapy of congestive heart failure - Am. Heart Journal - 5 - 698 - 1951.-

- 24) MOSER R.H., ROSENAK B.D.y col.- The role of resins in the treatment of water retention associated with cirrhosis of the liver - Gastroenterology - 2 - 336 - 1951.-
- 25) BESTR MAURICE M.- Use of an anion-cation exchange resin in edematous states contraindicating mercurial diuretics - Am. Practitioner and D. of Treatment - 4 - 274 - 1952.-
- 26) CHAPMAN D.W.y col.- A new cation exchange resin in the therapy of edematous states - Am. Pract. and D. of Treatment- 11 - 945 - 1951.-
- 27) MARTZ B., KOHLSTAEDT K.G., HELMER C.M.- Use of a combination of anion and cation exchange resin in the treatment of edema and ascites Circulation - 4 - 524 - 1952.-

A handwritten signature in cursive script, possibly reading "E. Helmer", is written over a diagonal line that extends from the bottom left towards the center of the page.

San 112 Jan

BRUNNEN



RAFAEL

ROSA

20-3-03