

La Crónica Médica

APARTADO POSTAL 2563

LIMA - PERU

COMITE DE REDACCION

CARLOS A. BAMBAREN

Director

REDACTORES

EDMUNDO ESCOMEL — CARLOS MORALES MACEDO
LUIS D. ESPEJO — RAFAEL M. ALZAMORA — JOSE MARROQUIN
ERNESTO EGO-AGUIRRE — JORGE AVENDAÑO HUBNER
LUIS QUIROGA QUINONES — HUMBERTO PORTILLO
JOSE B. JIMENEZ CAMACHO
GUILLERMO KUON CABELLO



Año 70.- Núm. 1078

Abril 1953

SUMARIO

NUMERO MONOGRAFICO

- Influencia del azul de metileno en la acción diabética del aloxano, por el Q. F. Sr. Francisco Guzmán Román.**
- | | |
|--|----|
| Azul de metileno y diabetes aloxánica, pág. | 62 |
| Investigaciones efectuadas, pág. | 64 |
| Discusión e interpretación de los resultados, pág. | 69 |
| Conclusiones, pág. | 71 |
- Prensa médica.**— La quinina para mejorar las parestesias de origen indeterminado por A. S. Johnson.— Acción del clorhidrato de quinina sobre el umbral del dolor en el animal por K. de Jongh y A. Knoppers.— Tratamiento ambulatorio con cloromicetina en un grupo de niños con tos ferina por J. Meneghella y A. Gallo.— El estado nutritivo del lactante y las condiciones de vida de su grupo familiar por A. Duarte Gonzáles.— Algunas secuelas hipofiso-hipotalámicas de la meningitis tuberculosa por C. Campillo.— Atelectasia pulmonar y pericarditis hemorrágica por A. C. T. H. por Moleros Ferrandis, pág.

FOLVRON*

Acido Fólico y Hierro

Lederle

**ESPECIFICO PARA LA MADURACION
DE LOS ERITROCITOS Y FORMACION
DE LA HEMOGLOBINA**

El FOLVRON *Lederle* representa uno de los más importantes adelantos terapéuticos, logrados hasta la fecha, en el tratamiento de los tipos más comunes de anemias macrocíticas e hipoférricas. Combina en un preparado, el FOLVITE* (ácido fólico) que es específico para la maduración de los eritrocitos, y el hierro que ejerce un efecto estimulante sobre la formación de la hemoglobina.

**EL FOLVRON *Lederle* se ofrece en las
siguientes formas:**

CAPSULAS — frascos de 30, 100 y 1000

ELIXIR — frascos de 118, 237 y 474 cm³.



Enviaremos literatura
a solicitud

LEDERLE LABORATORIES DIVISION

AMERICAN *Cyanamid* COMPANY

30 Rockefeller Plaza, New York 20, N. Y.

*Reg. Ofic. Pat. E. U. A.

Universidad Nacional Mayor de San Marcos
Universidad del Perú, Decana de América



Cátedra de Farmacología de la Facultad de Farmacia de Lima
Catedrático Dr. Carlos A. Bambarén

Influencia del azul de metileno en la acción diabetógena del aloxano

Por el Q. F. Sr. FRANCISCO GUZMAN ROMAN

Desde que Jacobs en 1937 demostró la acción diabetógena del Aloxano, se ha pensado que sería posible despejar la incógnita que encierra el mecanismo etiopatogénico de la Diabetes.

Según Joslin (6), la acción específica del Aloxano al destruir las células beta de los islotes de Langerhans, ha permitido acercarse a la explicación de la génesis de la Diabetes, y considerarlo como la sustancia ideal para producir Diabetes experimental, porque se administra en dosis conveniente y en una sola vez, mientras que la Diabetes experimental por extracto anterohipofisario, requiere repetidas inyecciones, porque sus efectos son inmediatos destruyendo únicamente las células beta de los islotes de Langerhans, mientras que la pancreatectomía o las inyecciones de extracto de lóbulo anterior de Hipófisis, destruyen o alteran otros tejidos, obteniéndose en este último caso los efectos al tercer o cuarto día de administrarse la hormona y porque hay marcada similitud entre Diabetes aloxánica y Diabetes humana al presentar ambas hiperglucemia, glucosuria, polidipsia, poliuria y acetonuria (3).

Reconocida la acción diabetógena del Aloxano, cupo a Heine Arévalo Padilla (1) en 1950, iniciar su estudio en el Perú. Entre los experimentos para comprobar el antagonismo con sustancias químicas debo mencionar a Lazarow (7) quien investigó el influjo de los sulfhidrilos y a Houssay y Martinez (4) que experimentaron con Cisteína, Metionina, etc. En el Perú Juan Vargas Zavala (14) en 1950 probó que el dimercapto-propanol antagoniza los efectos diabetógenos del Aloxano.

En el presente trabajo estudio la influencia del Azul de metileno en la acción diabetógena del Aloxano, siguiendo en la exposición del tema el siguiente plan: En la primera parte enumero, las investigaciones que se han efectuado para estudiar el influjo del Azul de metileno sobre la Diabetes aloxánica; en la segunda, expongo las investigaciones que he llevado a cabo para

demostrar la diversa influencia que tiene el Azul de metileno en la Diabetes experimental, según la dosis de Aloxano inyectado; en la tercera parte comento los resultados obtenidos e interpreto las investigaciones realizadas y por último, formulo las conclusiones que resumen en cierto modo el trabajo efectuado. La bibliografía consultada va al final.

Dejo constancia que el tema fué propuesto por el Catedrático de Farmacología y Posología de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Lima Dr. Carlos A. Bambarén quien, con dinamismo inquebrantable, ha iniciado en su Cátedra trabajos de investigación científica en el campo de la acción diabetógena del Aloxano, que poseen vastas perspectivas para aclarar la génesis de la Diabetes humana. Le presento mi gratitud porque no solo controló las investigaciones efectuadas, sino porque me proporcionó bibliografía, indicándome la forma de obtenerla en las más nutridas hemerotecas de las instituciones científicas de Lima.

La parte experimental se llevó a cabo en el Laboratorio de Investigaciones de la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la Universidad de Lima.

AZUL DE METILENO Y DIABETES ALOXANICA

Desde que Jacobs produjo diabetes experimental inyectando Aloxano en animales, hubo interés por neutralizar su acción diabetógena.

Fué Lazarow (7) quien realizó experimentos con sustancias que poseían el grupo SH. Hoy se conocen varios trabajos que conducen a dar una explicación de la destrucción rápida del Aloxano en la sangre por sustancias que tienen el grupo SH, que lo trasforman en sustancia química sin acción diabetizante.

B. A. Houssay y C. Martinez (4) han estudiado los Tiouracilos, el BAL, la Metionina y la Cisteína. Sus conclusiones son las siguientes:

1º.— Se confirmó que la Cisteína impide la acción hiperglucemiante del Aloxano inyectado inmediatamente después. El BAL tiene una acción preventiva que dura más tiempo. La Metionina tiene alguna acción neutralizante hasta un minuto después de inyectado.

2º.— Un tratamiento previo con diversas sustancias inyectadas diariamente durante 12 a 30 días, aumenta netamente la resistencia al Aloxano. Tiene mayor acción: el 6 ciclopropil-2 tiouracilo, 2 tiouracilo, 5 metil-2 tiouracilo (Tiof'mina) y la Cisteína. Menor acción poseen el 6 metil-2 tiouracilo y el 5 metil-2 tiouracilo y es bastante menor la del 2 tiohidouracilo. No tuvieron acción numerosas sustancias con S ni el Uracilo, la Timina y el Uramilo.

3º.— El Tiouracilo aumenta netamente la mayor resistencia al Aloxano provocada por la tiroidectomía.

4º.— El Tiouracilo tuvo acción curativa en cierto número de ratas con Diabetes aloxánica de mediana intensidad, pero no la tuvo si la Diabetes era muy grave.

5º.— El Tiouracilo, la Tiotimina y la Cisteína aumentan los SH libres de los tejidos.

Ricardo R. Rodríguez (11) ha investigado la acción del Dietil-estilbestrol sobre ratas hembras castradas, con pancreatometomía subtotal del 95% y alimentación forzada, observando:

1º.— Marcada acción protectora, pues bajó la glucemia y disminuyó la glucosuria, en los animales que la presentaban.

2º.— La acción del Dietilestilbestrol es precedida por una fase temporaria de aumento de la glucemia y de la glucosuria, que dura un mes como máximo, y que es seguida de una neta acción protectora, pues estos animales permanecen normoglucémicos y sin glucosuria cuando aparece la Diabetes en los animales testigos, no inyectados con Dietilestilbestrol.

Carlos Martínez (8) ha experimentado asiduamente con el Acido barbitúrico, Piperacina y Acido úrico, dándō los siguientes resultados:

1º.— La inyección previa del Acido barbitúrico de 300 mg. por kg. de animal por vía intraperitoneal, protege de la acción diabetógena de 40, 60, y 80 mg. de Aloxano endovenoso por kg. de animal.

2º.— La inyección previa del mismo compuesto por vía endovenosa en dosis de 150 mg. por kg. de animal, protegió de 40 y 60 mg. de Aloxano endovenoso por kg. de animal.

3º.— Si el Acido barbitúrico se inyecta después del Aloxano, no se observa protección.

4º.— La inyección previa de Piperacina por vía endovenosa de 200, 300 y 400 mg. por kg. protegió de 40 mg. de Aloxano por kg. y por vía endovenosa.

5º.— La administración por vía intraperitoneal de Acido úrico a la dosis de 1 gr. por kg. protegió de 40 mg. de Aloxano por kg. cuando se inyecta después de este compuesto.

El mismo autor (9) ha probado que el Cloroformo tiene acción antagonica sobre el Aloxano.

Ricardo R. Rodríguez y Carlos Martínez (12) han demostrado que el Estradiol, Benzoato de estradiol y Propil-tiouracilo tienen influencia preventiva sobre la Diabetes pancreática en ratas hembras castradas con pancreatometomía subtotal.

Juan Vargas Zavala (14) ha estudiado el antagonismo del BAL con el Aloxano, sosteniendo las siguientes conclusiones:

1º.— Se investigó el antagonismo farmacológico entre BAL y Aloxano comprobándose que el BAL aumenta en los conejos la resistencia a la acción hiperglucémica del Aloxano inyectando después y que a las 24 horas, las cifras glucémicas fueron menores que en los conejos testigos.

2º.— Se administraron dosis variadas de BAL, pensándose que a medida que aumenta ésta, mayor sería la resistencia al Aloxano.

3º.— Se observó que grandes dosis de BAL provoca grave intoxicación a los animales sometidos al experimento.

Stephens y Lazarow (13) experimentaron la influencia del Azul de metileno en la Diabetes aloxánica en ratas, administrando por vía endovenosa 35 mg. de Aloxano por kg. de animal; 6 días después y establecida la Diabetes fué inyectado intraperitonealmente 50 mg. de Azul de metileno por kg. de animal; a los 19 días después de la inyección original de Aloxano se administró 25 mg. de Azul de metileno; a los 35 días una tercera inyección intraperitoneal de Azul de metileno (25 mg. por kg.), esta dosis fué repetida al segundo o tercer día hasta que las ratas murieron. Aseveran que en lo concerniente al posible efecto protector del Azul de metileno en la Diabetes crónica, los resultados no son muy impresionantes. Es cierto que se observó ocasionalmente una marcada disminución de la glucemia después de la inyección del Azul de metileno. Sin embargo tuvieron lugar marcadas fluctuaciones las cifras de glucemia a diversas horas del día, en ratas diabéticas; las mayores fluctuaciones se observaron en ratas con moderada diabetes. Ellos también indican que el Azul de metileno no es un agente terapéutico muy efectivo en el tratamiento de la Diabetes experimental, y concluyen diciendo que el efecto de esta sustancia en la Diabetes aloxánica, en la mayoría de los animales, no ejerce gran importancia.

Highet y West (5) estudiaron el efecto del Azul de metileno en la preservación de la Diabetes por el Aloxano y en la disminución del azúcar sanguíneo en ratas con Diabetes aloxánica, inyectando por vía intraperitoneal 10 mg. de Azul de metileno por kg. de animal y 30 minutos después, 150 mg. de Aloxano también intraperitoneal por kg. En forma similar trabajaron con lotes de ratas en ayuno y con lotes de ratas sin ayuno demostrando con estos experimentos que posee marcado efecto preventivo el Azul de metileno, pues, protege a las ratas contra la Diabetes aloxánica, ejerciendo también efecto benéfico sobre la diabetes ya establecida.

Lazarow y Liambies (4) han comprobado que el Azul de metileno refuerza la acción diabetógena del Aloxano. Administrando por vía intravenosa 50 mg. de Azul de metileno por kg. e inmediatamente después 40 mg. de Aloxano, también por vía intravenosa, la Diabetes experimental es más intensa. Repitiendo el experimento con 45 mg. de Azul de metileno y 30 mg. de Aloxano se produjo el mismo resultado, demostrándose que el Azul de metileno cuando se inyecta inmediatamente antes del Aloxano no solo no protege contra la Diabetes, sino mas bien aumenta a un mismo tiempo la incidencia y gravedad de la Diabetes.

INVESTIGACIONES EFECTUADAS

Los experimentos se efectuaron en conejos machos, sometidos a alimentación mixta, en el Hospital Mayor de San Marcos, Universidad del Perú, Decana de América.

La acción diabética del Aloxano se comprueba con dosis de 50, 80, 120 y 150 mg. por kg. de peso corporal, al 5 % de concentración.

La dosis de Azul de metileno fué de 20 y 50 mg. por kg. de peso y a una concentración de 1%. Administrándose antes y después del Aloxano.

La extracción de sangre para determinar la glucosa se efectuó de la vena marginal de la oreja, estando el conejo en ayunas.

Se determinó la glucemia con la técnica de Hagedorn y Jensen (10) y con las modificaciones propuestas por Carmelo Fazio C. (2) que se indican a continuación:

Solución decinormal de Hidróxido Sódico (NaOH 0.1 N).— Tómese 100 c.c. de solución normal de hidróxido sódico y dilúyase con agua destilada hasta 1,000 c.c. Titúlese con ácido sulfúrico o clorhídrico 0.1 N.

Si no se dispusiera de solución N, pésese lo más rápidamente posible, 4.10 gr. de hidróxido sódico puro y disuélvase en agua, completando a volumen de 1,000 c.c. Titúlese con ácido sulfúrico o clorhídrico 0.1 N, en presencia de fenoltaleína o de metil-naranja como indicadores. Esta solución una vez titulada, debe conservarse al abrigo del aire.

Solución de sulfato de zinc al 0.45%.— Se prepara tomando 1 c.c. de solución al 45% y completando con agua hasta 100 c.c. Se conserva fácilmente de cuatro a cinco meses.

Solución de sulfato de zinc al 45%.— Pesar 45 gr. de sulfato de zinc purísimo (con 7 moléculas de agua) y disolver, completando a 100 c.c. Filtrar si fuera necesario. Se conserva indefinidamente.

Solución de ferricianuro 0.005 N.— En un matraz aforado de 1,000 c.c. conteniendo aproximadamente 500 c.c. de agua destilada, colocar 1.65 gr. de ferricianuro potásico purísimo, exactamente pesados. Disolver y luego agregar 10.6 gr. de carbonato sódico anhidro. Disolver y completar a 1,000 c.c. con agua destilada. Agitar y dejar en reposo, de preferencia en un lugar oscuro, durante 24 o 48 horas. Hacer las investigaciones de ferrocianuro y sales férricas en la misma forma que la técnica de Hagedorn-Jensen original.

Una vez preparada la solución, puede titularse con cualquiera de los métodos conocidos:

Con tiosulfato: Medir exactamente 2 c.c. de la solución de ferricianuro; agregar 2.50 c.c. de mezcla AB y 2 c.c. de ácido acético al 3%. Agregar unas gotas de solución de almidón y luego desde una microbureta, solución de tiosulfato exacta 0.005 N hasta decoloración. Si gastamos 2 c.c. de la solución de tiosulfato significa que la solución de ferricianuro tiene el mismo título, es decir, que es 0.005 N. Si gasta más o menos de 2 c.c. significa que está más concentrada o más diluida y habrá que hacer las correcciones en la misma forma que al titular el reactivo de tiosulfato sódico.

De cualquier manera que sea, una vez titulada la solución de ferricianuro, se le envasa en frascos de 100 o 200 c.c. y se los conserva en refrigeradora, excepto el frasco que se deje para el uso.

Conservada en estas condiciones, la solución de ferricianuro se ha mantenido sin variaciones de título, durante más de tres años.

Solución yoduro potásico.— Se prepara mezclando dos soluciones previamente preparadas.

Estas soluciones son:

Solución A.— (Solución de sulfato de zinc clorurada). Disolver 10 gr. de sulfato de zinc (con 7 moléculas de agua) purísimo y 50 gr. de cloruro de sodio en agua, completando a volumen de 160 c.c. Se conserva indefinidamente.

Solución B.— (Solución de yoduro potásico). Disolver 13.50 gr. de yoduro de potasio en 100 c.c. de agua. Consérvese en frasco oscuro. Si la solución dá coloración azul con la solución de almidón, rechácese y prepárese una nueva. El tiempo de conservación de esta solución es siempre mayor de año y medio, pudiendo llegar a tres años conservada en refrigeradora.

Mezcla AB.— Mézclese 4 partes en volumen de solución A y 1 parte en volumen de solución B. Esta mezcla que es el verdadero reactivo yodurado, se conserva aproximadamente de 12 a 15 días y, en general, después de los 12 días de antigüedad, conviene siempre agregarle unas gotas de solución de almidón antes de utilizarla; la aparición de una coloración azulada nos indicará que este reactivo no está en condiciones de ser utilizado.

Solución de ácido acético al 3%.— En un matraz de 100 c.c., colocar 3 c.c. de ácido acético glacial y completar con agua hasta 100 c.c. Es de conservación indefinida.

Solución de almidón.— En un volumen aproximado a 50 c.c., disolver 0.60 gr. de almidón soluble; enfriar completamente; disolver aparte en aproximadamente 40 c.c. de agua, 0.10 gr. de hidróxido sódico; 0.10 gr. de benzoato de sodio y 0.30 gr. de yoduro de potasio, mezclar ambas soluciones y completar a volumen de 100 c.c. con agua. Conservar en refrigeradora. En estas condiciones se conserva por más de 3 años. Fuera de la refrigeradora no se conserva más de 6 meses.

Solución de tiosulfato sódico 0.005/N.— En un matraz de 500 c.c., colocar 25 c.c. exactamente medidos, de solución decinormal de tiosulfato sódico; conviene que la solución decinormal de hiposulfito no sea reciente. Agregar aproximadamente 350 c.c. de agua y luego 0.50 gr. de benzoato de sodio, 0.50 gr. de Na OH (5 c.c. al 10%). Disolver, completar con agua hasta 500 c.c., agitar y dejar en reposo durante 24-48 horas. Titular luego en la siguiente forma:

Tomar 2 c.c. de solución de yodato de potasio 0.005/N. Agregar 2.50 c.c. de mezcla AB y 2 c.c. de ácido acético al 3%. Agregar luego 4-6 gotas de solución de almidón y desde la

microbureta dejar caer lentamente la solución de tiosulfato de sodio por titular, hasta decoloración. Si se gasta justo 2 c.c. la solución está bien.

Si se gasta menos de 2 c.c., la solución está más concentrada y habrá que diluirla.

Si se gasta más de 2 c.c., la solución está más diluída y debe corregírsela agregando la cantidad adecuada de tiosulfato de sodio o de solución decinormal de la misma.

De cualquier manera que haya sido titulada la solución, se le envasa y conserva en refrigeradora.

Conservada en estas condiciones, la solución se ha mantenido, dice Fazio, perfectamente estable durante más de tres años.

Solución de yodato potásico 0.005/N.— En matraz aforado de 2,000 c.c., se coloca 0.3566 gr. de yodato de potasio purísimo y exactamente pesado. Completar con agua hasta volumen. Agitar hasta disolución perfecta. Esta solución se conserva indefinidamente.

Observaciones.— En la preparación de todos los reactivos, es conveniente utilizar sustancias químicas de calidad "purísimo" o "proanálisis". Envasar los reactivos en frascos de buena calidad y con tapa esmerilada, excepto la solución de NaOH, que lo será con tapa de goma o de corcho parafinado. Utilizar siempre la misma pipeta para cada reactivo, conservándolas rotuladas para no confundirlas. Cuando se ha preparado todos los reactivos por primera vez, es conveniente efectuar un ensayo con solución testigo de glucosa, de concentración conocida.

CUADRO SINOPTICO DE LA VALORACION DE GLUCOSA

	Tubo 1	Tubo 2	Tubo 3
	Prob.	En blanco	Test. (1)
Sulfato de zinc 0.45%	5	5	5
NaOH 0.1 N	1	1	1
Sangre	0.1	—	—
Glucosa al 1:1,000 (2)	—	—	0.1
Baño-maría hirviendo	3'	3'	3'
Filtrar por algodón lavado	—	—	—
Ferricianuro 0.005 N	2	2	2
Baño-maría hirviendo	15'	15'	15'
Enfriar y agregar	—	—	—
Mezcla AB	2.50	2.50	2.50
Acido acético al 3%	2	2	2
Almidón	4-6 gotas	4-6 gotas	4-6 gotas
Titular con tiosulfato hasta decoloración			

(1) Este ensayo se efectúa pocas veces.

(2) Se prepara en solución saturada de ácido benzoico.

**CUADRO COMPARATIVO, MOSTRANDO EL TIEMPO DE CONSERVACION
DE LOS REACTIVOS**

	Según Hagedorn-Jensen	Según Carmelo Fazio
1) Sol. 0.1 N. de NaOH	Una semana	Cuatro años.
2) Sol. SO ₄ Zn 0.45%	Una semana	Cinco meses.
3) Sol. Ferricianuro	Dos meses	Tres años.
4) Sol. Yoduro	1 ó 2 días	Año y medio.
5) Ac. acético al 3%	Indefinida	Indefinida.
6) Sol. de Almidón	8 a 15 días	Tres años.
7) Sol. Tiosulfato 0.005 N.	3 a 7 días	Tres años.
8) Sol. Yodato 0.005 N.	Indefinida	Indefinida.

**PRIMER EXPERIMENTO INYECTANDO 150 mg. DE ALOXANO POR K.
DE CONEJO Y 50 mg. DE AZUL DE METILENO POR kg. APLICADO 30'
ANTES DEL ALOXANO**

Conejos	Glucemia en miligramos por 100 c.c. de sangre					
	Inicial	½ h.	1h.	2h.	4h.	24h.
1, con solo Aloxano ...	142	202	351	208	320	Murió.
2, con azul de metileno Aloxano	100	210	190	248		Idem.
3, Id.	114	186	173	152	140	Idem.
4, Id.	97	216	304	180	180	316

**SEGUNDO EXPERIMENTO INYECTANDO 150 mg. DE ALOXANO POR
kg. DE CONEJO Y 50 mg. DE AZUL DE METILENO POR kg., APLICADO
30' DESPUES DEL ALOXANO**

Conejos	Glucemia en miligramos por 100 c.c. de sangre					
	Inicial	½ h.	1h.	2h.	4h.	24h.
1, con solo Aloxano ...	100	180	253	170	352	Murió.
2, con Aloxano y Azul de metileno	151	205	104	97	75	Idem.
3, Id.	85	109	185	120	206	190
4, Id.	128	95	180	103	109	80

TERCER EXPERIMENTO INOECTANDO 50 mg. DE ALOXANO POR kg. DE CONEJO Y 20 mg. DE AZUL DE METILENO POR kg., APLICADO 30' ANTES DEL ALOXANO

Conejos	Glucemia en miligramos por 100 c.c. de sangre								
	Inicial	½h.	1h.	2h.	4h.	24h.	48h.	72h.	96h.
1, con Aloxano solo	116	186	178	112	227	264	240	195	Murió.
2, con Azul de metileno y Aloxano	120	138	150	98	76	80	160	206	Murió.
3, Id.	118	205	307	288	126	140	95	299	320
4, Id.	135	183	150	232	101	181	175	253	Murió.

CUARTO EXPERIMENTO INYECTANDO 50 mg. DE ALOXANO POR kg. DE CONEJO Y 20 mg. DE AZUL DE METILENO POR kg., APLICADO 30' DESPUES DEL ALOXANO

Conejos	Glucemia en miligramos por 100 c.c. de sangre								
	Inicial	½h.	1h.	2h.	4h.	24h.	48h.	72h.	96h.
1, con Aloxano solo	99	153	167	204	141	249	235	285	196
2, con Aloxano y Azul de metileno	126	131	140	152	136	120	107	95	120
3, Id.	108	145	140	118	118	251	145		Murió.
4, Id.	140	95	86	161	155	75	119	140	203

DISCUSION E INTERPRETACION DE LOS RESULTADOS

La acción diabética del Aloxano es hecho indiscutible de farmacología experimental, que cada día se estudia mejor, por sus alcances farmacodinámicos y porque puede contribuir a dilucidar el mecanismo etiogénico de la Diabetes, enfermedad muy difundida en la especie humana.

Si la Diabetes aloxánica es evidente, su génesis no se conoce de modo cabal; se han formulado varias explicaciones, que no logran interpretar todos los hechos que señalan los investigadores al estudiar en diversos animales de la escala zoológica la Diabetes experimental. Así se explican las numerosas contribuciones al tema, entre las que interesan aquí las que se refieren al antagonismo con otras sustancias químicas, porque con sus resultados será posible encontrar la clave que gobierna la producción experimental de la Diabetes.

Fueron Stephens y Lazarow los primeros que administraron Azul de metileno a animales diabetizados, sin encontrar modificaciones apreciables en la hiperglucemia aloxánica. Estas com-

probaciones apoyarían que la diabetes experimental es irreducible y que el Azul de metileno no es sustancia farmacológica antagonica del Aloxano.

Deseando trabajar sobre el tema, he realizado los siguientes experimentos:

En el primer grupo de cuatro conejos determiné la glucemia de cada uno; enseguida administré 50 mg. de Azul de metileno a 3: 30' después, Aloxano, a todos en la dosis de 150 mg. por kg. de peso del animal. La hiperglucemia se produjo en todos, desde 30 minutos después de inyectar por vía endovenosa Aloxano, y aunque en todos no se produjo el aumento de glucemia en igual proporción, el extrago fué tan considerable que todos los conejos murieron antes de las 24 horas, a excepción de uno que sobrevivió hasta ese número de horas.

En vista del resultado tan poco demostrativo, sobre influencia del Azul de metileno en la acción diabetógena del Aloxano, resolví efectuar otro experimento, con cuatro conejos, a los que determiné la glucemia y enseguida a todos administré Aloxano a la dosis de 150 mg. por kg. de peso del animal, escogiendo tres que recibieron 50 mg. de Azul de metileno 30 minutos después del Aloxano. La hiperglucemia se presentó en tres y la hipoglucemia en uno, a los 30 minutos. A la hora de iniciado el experimento todos tuvieron hiperglucemia, pero a las dos y cuatro horas, en uno se presentó hipoglucemia y en otro a las 24 horas. Todos murieron luego.

El tercer experimento se realizó con cuatro conejos, a los cuales, previa determinación de glucemia, se administró a tres 20 mg. de Azul de metileno y a continuación a todos 50 mg. de Aloxano por kg. de peso, 30 minutos después del Azul de metileno, procediéndose a determinar el azucar en la sangre, según el mismo plazo que en los anteriores. Tres animales vivieron hasta 72 horas, después de las cuales murieron y solo uno sobrevivió hasta 96 horas. La hiperglucemia fué menor y la supervivencia alcanzó hasta 72 horas, como consecuencia de la menor cantidad de Aloxano-emplada.

En el cuarto experimento, se emplearon cuatro conejos y las mismas cantidades de Aloxano y Azul de metileno, pero ésta sustancia farmacológica se administró después del uso de Aloxano, con un intervalo de 30 minutos de tiempo y conservando siempre un conejo sin recibir Azul de metileno. Aquí la supervivencia de los conejos fué mayor, pues, tres llegaron con vida hasta 96 horas y solo uno de los hiperglucémicos, que recibió también Azul de metileno, murió después de 48 horas de comenzado el experimento.

Estos hechos probarían que el Azul de metileno no acrece la resistencia de los animales a la Diabetes aloxánica, pero que sí influye en la intensidad de la hiperglucemia, comprobándose grandes variaciones en la glucosa sanguínea. La hiperglucemia fué menor en los conejos del cuarto grupo de experimentos, si se le compara con el tercero; siendo la comprobación más o me-

nos idéntica, si se compara el segundo grupo de conejos con el primero.

La condición óptima para comprobar el efecto protector del Azul de metileno sobre la acción diabetógena del Aloxano se encuentra evidente en el cuarto grupo de conejos, aplicando por vía intravenosa 50 mg. de Aloxano por kg. seguidos de 20 mg. de Azul de metileno por kg. y con un intervalo de 30 minutos. La vía de administración de las dos sustancias farmacológicas fué la venosa, dados los afectos cuando se les administró por vía peritoneal.

La influencia del Azul de metileno sobre la hiperglucemia aloxánica, puede explicarse por la propiedad óxido-reductora que posee, que al actuar sobre la glucosa sanguínea, disminuye su concentración. Al inyectar Azul de metileno después de producida la Diabetes, la glucosa se conduce como cuerpo reductor, hidrogenándolo y transformándolo en leucobase.

Es escasa la influencia del Azul de metileno en sentido protector de la Diabetes aloxánica, porque cuando se inyecta antes del Aloxano, se disminuye la capacidad de la sangre para reducir la cantidad de Glucosa que llega al torrente sanguíneo como consecuencia de la disminución de Insulina por el ataque de las células beta de los islotes de Langerhans por el Aloxano. Esta interpretación no es la única que puede formularse, porque también debe tenerse en cuenta que el Azul de metileno según Harrop y Eleazar Guzmán Barron, actúa como agente óxido reductor por el grupo sulfhidrílico que contiene, pudiendo sustituir al Glutathion y en estas condiciones antagonizar la acción del Aloxano, restableciendo los mecanismos que intervienen en la regulación de la glucemia.

Los trabajos de Lazarow y Liambies (7) han probado que el Azul de metileno potencializa la acción diabetógena del Aloxano, mientras que los de Highet y West (5) mas bien demuestran que es posible prevenir la Diabetes aloxánica e influir sobre la hiperglucemia.

Según los resultados obtenidos en los experimentos, he comprobado que el Azul de metileno solo posee muy reducida influencia sobre la acción diabetógena del Aloxano, revelándose, a su vez, que actúa sobre la hiperglucemia por su poder óxidoreductor, disminuyendo la Glucosa sanguínea que está sometida a la ley de reversibilidad de sus mecanismos glucemígenos.

CONCLUSIONES

1º) Se ha estudiado por primera vez en el Perú la influencia del Azul de metileno en la acción diabetógena del Aloxano.

2º) El influjo del Azul de metileno cuando se aplica antes del Aloxano es mínimo, siendo, en cambio, mayor cuando se administra después de la sustancia diabetógena.

3º) Empleando 150 mg. de Alozano y 50 mg. de Azul de metileno, la influencia del segundo sobre el primero, es poco perceptible, porque la acción letal del Alozano supera a la acción antidótica del Azul de metileno. Los conejos mueren antes de 24 horas de comenzado el experimento.

4º) Empleando 50 mg. de Alozano y 20 mg. de Azul de metileno, por vía endovenosa y por kg. de peso de animal, el influjo del Azul de metileno sobre la acción hiperglucémica del Alozano es demostrable, porque no solo es menor la hiperglucemia, sino que los conejos sobreviven hasta 72 y 96 horas de iniciado el experimento.

5º) La acción protectora del Azul de metileno es transitoria, sin llegar a inhibir totalmente la acción diabética del Alozano.

6º) La acción del Azul de metileno frente a la diabetes experimental puede explicarse recordando su carácter de óxido-reductor frente a la glucosa de la sangre.

BIBLIOGRAFIA

- 1.— Arévalo Padilla Heine.— Acción del Alozano sobre la Glucemia del Conejo.— "La Crónica Médica".— Vol. 67.— Pág. 149.— Lima 1950.
- 2.— Fazio C. Carmelo.— El método de Hagedorn-Jensen y la valoración de glucosa en sangre y líquido céfalorraquídeo.— "Revista de la Facultad de Ciencias Médicas".— Año V.— Pág. 351.— Córdoba 1947.
- 3.— Goldner M. G. and Gomori G.— Production of Diabetes Mellitus in Rats with Alloxan.— "Proceeding of the Society for Experimental Biology and Medicine".— Vol. 54.— Pág. 287.— New York 1943.
- 4.— Houssay B. A. y Martínez C.— Prevención y curación de la Diabetes Aloxiánica por Tiouracilos o Cisteína.— "Revista de la Sociedad Argentina de Biología".— Vol. 24.— Pág. 63.— Buenos Aires 1948.
- 5.— Hight D. A. and West E. S.— The Effect of Methylene Blue in Preventing Alloxan Diabetes and in Lowering the Blood Sugar of Alloxan diabetic Rats.— "Journal Biological Chemistry".— Vol. 178.— Pág. 521.— Baltimore 1949.
- 6.— Joslin B. P.— Diabetes Mellitus.— "The New England Journal of Medicine".— Vol. 237.— Pág. 805.— Boston 1937.
- 7.— Lazarow A. and Liambies J.— Methylene blue potentiation of alloxan diabetes.— "Proceeding Society Experimental Biology and Medicine".— Vol. 73 — Pág. 323.— New York 1950.
- 8.— Martínez Carlos.— Influencia de algunos compuestos Púricos y Pirimidícos sobre la Diabetes aloxiánica.— "Revista de la Sociedad Argentina de Biología".— Vol. 26.— Pág. 89.— Buenos Aires 1950.
- 9.— Martínez Carlos.— Influencia del Coloroformo sobre la Diabetes Aloxiánica y Pancreática de la Rata.— "Revista de la Sociedad Argentina de Biología".— Vol. 26.— Pág. 134.— Buenos Aires 1950.
- 10.— Marenzi A. D.— Bioquímica analítica cuantitativa.— Pág. 171.— Buenos Aires 1947.

11.— Rodríguez R. R.— Prevención de la Diabetes por Acción del Dietilstilbestrol en Ratas con Alimentación forzada.— “Revista de la Sociedad Argentina de Biología”.— Vol. 25.— Pág. 130.— Buenos Aires 1949.

12.— Rodríguez R. R. y Martínez C.— Acción Preventiva del Propiltiouracilo y del Estradiol sobre la Diabetes Pancreática.— “Revista de la Sociedad Argentina de Biología”.— Vol. 26.— Pág. 127.— Buenos Aires 1950.

13.— Stephens J. and Lazarow A.— The Effect of Methylene Blue on Established Alloxan Diabetes.— “The Journal of Laboratory and Clinical Medicine”.— Vol. 36.— Pág. 113.— St. Louis 1950.

14.— Vargas Zavala Juan.— Antagonismo farmacológico en're dimercapto-propanol y aloxano.— “La Crónica Médica”.— Vol. 67.— Pág. 233.— Lima 1950.

Prensa médica

LA QUININA PARA MEJORAR LAS PARESTESIAS DE ORIGEN INDETERMINADO.— A. S. Johnson.— “New England Journal of Medicine”, Vol. 247, pp. 568-569, New York, 1952.

La quinina, conocida secularmente como medicamento antiplúdico, tiene acción reparatriz de los músculos en los diferentes tipos de miotonía. Esta acción de la quinina, que recuerda la del curare, es útil en el tratamiento de los calambres nocturnos.

La administración de 0,3 grm. de sulfato de quinina, en el momento de acostarse, a una mujer con “reumatismo psicogénico”, no alivió enteramente a la enferma, pero consiguió suprimir las sensaciones de hinchazón y de picoteo de la extremidad superior derecha, molestias resistentes al tratamiento vitamínico y que reaparecieron al suprimir la quinina.

Otros dos enfermos que se quejaban de análogas molestias y en los que tampoco se encontraba ningún signo neurológico objetivo ni causa demostrable, experimentaron alivio inmediato después de haber tomado 30 cgrs. de sulfato de quinina dos veces por día.

En 7 enfermos en total (un hombre y seis mujeres), que no tenían ni dolor verdadero, ni sensibilidad de un tronco nervioso, ni disminución de la sensibilidad dolorosa, ni incoordinación o debilidad de la extremidad de un miembro, el mismo tratamiento con quinina aportó alivio en 6 casos a las 24 horas y habitualmente en el curso de la primera noche. Algunos de estos enfermos suprimieron la quinina sin que reaparecieran los síntomas, en tanto que otros tuvieron que reanudarla de tiempo en tiempo.

ACCION DEL CLORHIDRATO DE QUININA SOBRE EL UMBRAL DEL DOLOR EN EL ANIMAL. —D. K. de Jongh & A. Th. Knoppers. — "Archives internationelles Pharmacodynamie". — Vol. 90, No. 4, pp. 449-461. Gand 1952.

La quinina sola o combinada con otras drogas, tiene, desde hace tiempo, reputación de ser analgésico, pero, a decir verdad, esta reputación no está fundada en control experimental. De Jonhg y Knoppers son los primeros en haber intentado llenar esta laguna, aplicando a los cobayos el método de Winder, para lo cual se examina la influencia de la droga sobre al umbral de reacción frente a excitantes térmicos.

Se observó que el clorhidrato de quinina en inyección intraperitoneal era capaz de aumentar este umbral; la dosis mínima activa es de 50 mgr./kg. Se observa que la intensidad de acción de la morfina podía ser reforzada por una inyección simultánea de quinina, pudiendo ésta por lo tanto reemplazar parcialmente a la morfina. Por ejemplo, la combinación de morfina 12,5 mgr./kg. y de quinina 70 mgr./kg. tiene acción mas intensa que la morfina 25 mgr./kg. La adición de quinina a la morfina puede prolongar la acción de esta última.

En su segunda comunicación los autores describen experimentos similares sobre ratas, realizados con el método de Amour y Smith. Pudieron demostrar que la quinina aumenta los umbrales de radiación, si se inyecta 35 mgr./kg. y que la quinina puede aumentar los efectos de la morfina.

Estos descubrimientos deberán confirmarse en el hombre y, como dicen los autores, muchos problemas en materia de analgesia, están todavía por resolver.

TRATAMIENTO AMBULATORIO CON CLORIMICETINA EN UN GRUPO DE NIÑOS CON TOS FERINA. — Por los doctores J. Meneghello y A. Gallo ("Revista Chilena de Pediatría", Santiago mayo de 1951).

Se presenta la experiencia recogida en el tratamiento ambulatorio de 37 casos de tos ferina en niños de diversas edades, en comparación con un grupo de 15 controles. El estudio se hizo mediante citaciones cada tres días. El tratamiento consistió en el suministro de 500 miligramos diarios de cloromicetina durante cinco días en los lactantes, y un gramo diario, en los mayores. En los cinco días siguientes la dosis fué rebajada a la mitad. La experiencia recogida puede resumirse en la siguiente forma:

Es difícil apreciar los resultados del tratamiento en la tos ferina.

El estudio ambulatorio de la enfermedad es sumamente difícil, pudiéndose hacer en forma satisfactoria sólo en 52 enfermos, de un grupo inicial de 100.

Se observó disminución franca de la frecuencia e intensidad de los accesos alrededor de los diez días de iniciado el tratamiento. La mejoría de la tos se acompañó siempre de la desa-

parición de los vómitos, la anorexia y el decaimiento. Sin embargo, la tos continuó en estos enfermos hasta entrar en el plazo de dos meses, que es el normal de esta enfermedad.

En un alto número de casos la tos se reagudizó después de algunos días de interrumpir el tratamiento. La frecuencia de este fenómeno fué más alta en los casos tratados en forma incompleta, en los cuales también se observó un mayor número de fracasos.

La cloromicetina es una droga útil en el tratamiento de la tos ferina, pero la dosis y la duración del tratamiento deben ser revisadas para mejorar los resultados obtenidos.

EL ESTADO NUTRITIVO DEL LACTANTE Y LAS CONDICIONES DE VIDA DE SU GRUPO FAMILIAR.— Por el doctor A. Duarte González y colaboradores (“Revista Chilena de Pediatría”, Santiago marzo de 1951).

Se dan a conocer los resultados obtenidos en un estudio realizado en los Centros Preventivos Materno-Infantiles, dependientes de la Dirección General de Protección a la Infancia y Adolescencia, donde se investigó el estado nutritivo del lactante y las condiciones de vida de su grupo familiar. Se analizaron dos grupos de familias, uno correspondiente a aquéllos, cuyos lactantes eran eutróficos, y otro, en los que eran distróficos; al cumplir dos años de atención continuada en dichos centros, comparando posteriormente las condiciones de vida de ambos grupos familiares, especialmente los factores culturales, constitución legal de la familia, alfabetismo, alcoholismo, trabajo, vivienda, alimentación familiar, etc.

Se comprueba que las condiciones generales de vida de las familias con un lactante distrófico son absolutamente inferiores a aquellas que prevalecen en las familias cuyo lactante es eutrófico, estableciéndose que hay factores predisponentes y determinantes en la distrofia, que radican en las malas condiciones económicas-sociales y sanitarias en que vive el grupo familiar, y existiendo niveles de vida bajo los cuales es imposible lograr un lactante eutrófico.

Concluyen insistiendo en la necesidad de revisar los programas de protección materno-infantil, dando la importancia que merece el factor médico-social del grupo familiar en la lucha contra la distrofia.

ALGUNAS SECUELAS HIPOFISO-HIPOTALÁMICAS DE LA MENINGITIS TUBERCULOSA.— Cros Campillo, T.— “Medicina”.— No. 1, págs. 36-48, Madrid, Julio 1952.

De la lectura de las clásicas y magníficas descripciones de Jochmann, Jürgens, Finkelstein, etc., se deduce que en la época en que las meningitis meningocócicas curaban difícil e incompletamente, se presentaban con cierta frecuencia cuadros clínicos, seguramente secuelas del proceso inflamatorio basilar, que



hoy se consideran como hipófiso-hipotalámicos: estados de caquexia, obesidad, poluria, etc., generalmente asociados a perturbaciones neurológicas, como parálisis motora, idiocia, amaurosis o sordera.

Hasta hace poco tiempo, el curso rápido y fatalmente mortal de las meningitis tub. impedía la observación en esta enfermedad de casos semejantes; pero a partir del empleo de la estreptomocina, algunas veces, en los casos que sobreviven se presentan síndromes cuya única explicación es la lesión de centros nerviosos situados en el piso del ventrículo medio, en la región hipotalámica. Considera al hipotálamo, tan unido anatómicamente y funcionalmente a la hipófisis, que al hacer mención de aquella región del sistema nervioso o de esta glándula endocrina, se refiere en realidad, a ambos, al bloque hipófiso-hipotalámico.

La estreptomocina, pues ha permitido, aparte de la visión con cámara lenta de los fenómenos ya conocidos en la meningitis tuberculosa observar en esta enfermedad una serie de manifestaciones clínicas nuevas.

Describe a continuación algunos casos interesantes y considera que algunos de estos hechos clínicos nuevos son de estirpe claramente hipotalámica (síndrome de Froelich postmeningítico, diabetes insípida) y otros es probable que también tengan esta explicación (edema centrógeno, crisis vasomotoras).

ATELECTASIA PULMONAR Y PERICARDITIS HEMORRAGICA POR ACTH.— Molerés Ferrandis, R.— “Medicina Española”.— Año XV, No. 160, págs. 31-51. Valencia, Julio, 1952.

La administración prolongada de ACTH produce carencia de vitamina C.

Ella se manifiesta por un cuadro de capilaropatía escurbotoide generalizada, con petequias, hematomas subcutáneos posttraumáticos y signo de Rumpel-Leede positivo.

En pacientes asmáticos y cardíacos, hay otros factores (anoxia, descompensación cardíaca), que incrementan la permeabilidad del endotelio capilar.

El aumento de la presión intratorácica negativa producida por la respiración forzada, produce extravasaciones sanguíneas, especialmente en la cavidad torácica.

La administración de vitamina C es la medida profiláctica más eficaz y el tratamiento más indicado.

La vitamina C debe quedar incorporada a la lista del arsenal terapéutico, que se emplea actualmenté, juntó con la ACTH, para evitar y tratar sus efectos indeseables.

En consecuencia, la determinación de la resistencia capilar no es un buen índice para conocer el estado de la función secretora de las suprarrenales.

La carencia de vitamina C en las cápsulas suprarrenales no significa un fracaso de su respuesta secretora tras administración de ACTH.