## 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 HUENER
LUIS QUIROGA QUINONES — HUMBERTO PORTILLO
JOSE B. JIMENEZ CAMACHO
GUILLERMO KUON CABELLO

Año 70.-Núm. 1079

Mayo 1953

#### SUMARIO

#### NUMERO MONOGRAFICO

Acción de la riboflavina sobre la diabetes aloxánica del	
conejo, por la Q. F. Srta. Yolanda Chichizola Olazo.	
Acción diabetógena del aloxano, pág	78
Riboflavina y diabetes humana y aloxánica, pág	80
Experimentos efectuados, pág	83
Conclusiones, pág	87
Antagonismo potasio-sodio y potasio-calcio, por la Q.	
F. Srta, Francisca Rivera Bermúdez, pág	90
Universidad Nacional Mayor de San Marcos	



ara lograr... absorción más rápida, un mínimo de reacciones secundarias. mayor estabilidad:

## ACROMICINA \* Tetraciclina LEDERLE

Perfeccionada por el Cuerpo Investigador de la Lederle, la ACROMICINA, en el transcurso de pruebas clínicas, ha demostrado poseer mayor eficacia, con la ventaja de que se absorbe y difunde con más prontitud por los tejidos y flúidos del

cuerbo, amén de que por su gran estabilidad redunda en niveles sanguíneos tan altos como prolongados.

La ACROMICINA viene en cápsulas A de 250mg,

100mg y 50mg; como polvo S.Ch.\* (dispersivo saboreado con



chocolate) (1) con 50mg del antibiótico por cucharadita

(3g); y en forma intravenosa \_A

250 mg y 100 mg por frasco. Con tanta rapidez como la labor de

investigación lo permita, se irán ofreciendo nuevas formas terapéuticas.



.. apoyo del médico

Lederle Laboratories Division . Cyanamid Inter-American Corporation . 49 West 49th Street, New York 20, N.Y.

#### DISTRIBUIDORES EN EL PERU:

LA OUIMICA SUIZA S. A. — Avda, Uruguay 172 G. BERCKEMEYER Y Cía. — Avda. Argentina 232 J. A. BENAVIDES Y Cía. — Chota 1160



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

# Accion de la riboflavina sobre la diabetes aloxanica del conejo

#### Por la O. F. Srta. YOLANDA CHICHIZOLA OLAZO

Desde el momento en que, tras prolongados estudios, los investigadores lograron comprobar que la Diabetes Aloxánica y la humana, presentaban muchos síntomas comunes, trató de demostrarse que ambas diabetes eran iguales. Con este fin se comenzó a buscar Aloxano en el organismo del hombre, correspondiendo a Ruben y Tipson (31), hallar los primeros resultados positivos, pues, encontraron en tiroides y músculos de gente sana, así como en páncreas e hígado de personas diabéticas, un compuesto similar al Aloxano.

Archibald (1), ha descrito técnicas para investigar Aloxano en el cuerpo humano, sugiriendo que es posible explícar su presencia si se recuerda que hace años, Ascoli e Izar observaron que el hígado y la sangre del perro, contienen un sistema enzimático capaz de descomponer el ácido úrico en ácido dialúrico frente al oxígeno, y que el ácido dialúrico está relacionado con el Aloxano, poseyendo acción diabetógena como el metil-aloxano.

Evidentemente, la presencia en el organismo de un sistema enzimático, hace verosímil la formación del ácido dialúrico en la sangre. Al respecto, Archibald (1) afirma que debido a la acción del oxígeno molecular trasportado por la hemoglobina, puede originarse Aloxano.

Como consecuencia de sus estudios y de lo dicho anteriormente, Dunn (12), estimó que el Aloxano posiblemente interviene en la producción de la Diabetes humana; y como quiera que, según Soulairac y Desclaux (32), la Riboflavina ejerce acción farmacológica antagónica contra el Aloxano, he tratado de comprobar este hecho, que de resultar comprobado, ofrecería un nuevo elemento en el tratamiento de la Diabetes, para reforzar o substituír al remedio específico, la Insulina, cuando por contraindicaciones es imposible utilizarlo.

En el Perú, la Diabetes aloxánica la han estudiado Heine Arévalo Padilla (2), "Acción del Aloxano sobre la glucemia del conejo", Juan Vargas Zavala (35), "Antagonismo farmacológi-

co entre dimercapto-propanol y aloxano", Frida Zegaria Manrique (37), 'Variaciones de la Colesterolemia del conejo por influjo del Aloxano". Manuel Madrid Gutiérrez (25), "Variaciones de la Ascorbinemia de conejo diabetezido con Aloxano y con distintos regímenes alimenticios"; y Angel Torres. Valdivia (34), "Influencia del Aloxano sobre la sodemia y del sodio sobre la Diabetes aloxánica del conejo".

Este trabajo, que estudia la influencia de la Riboflavina sobre la Diabetes aloxánica producida en conejos, consta de las siguientes partes: En la primera, hago un breve estudio acerca de la acción diabetógena del Aloxano; en la segunda, expongo algunos conceptos sobre Riboflavina y Diabetes humana y aloxánica; en la tercera, relato los experimentos "in vivo" de la Riboflavina sobre Diabetes aloxánica; en la cuarta, discuto e interpreto los resultados, y por último, resumo en un conjunto de conclusiones los resultados obtenidos.

Expreso mi más profundo agradecimiento al Dr. Dn. Carlos A. Bambarén, Catedrático de Farmacología y Posología de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Lima, quien no sólo me sugirió el tema, sino que dirigió el trabajo experimental, proporcionándome bibliografía adecuada.

#### ACCION DIABETOGENA DEL ALOXANO

El Aloxano administrado por vía parenteral, produce en la mayor parte de los animales hiperglucemia transitoria, a la que sigue pocas horas después, hipoglucemia, que precede a la hiperglucemia final, que atestigua la degeneración de las células beta de los islotes de Langerhans.

La intensidad de la fase hipoglucémica varía en los diferentes animales. En el conejo, las convulsiones hipoglucémicas y la muerte, se produce si no se tratan rápidamente. En el perro y la rata, las convulsiones hipoglucémicas no son frecuentes, y no es necesario mucha precaución para evitarlas.

Se ha llevado a cabo diversos experimentos para explicar las variaciones del azúcar en la sangre por influjo del Aloxano. Goldner y Gomorri (15), creen que la hiperglucemia se debe a un estímulo adrenalínico; mientras que la fase hipoglucémica resulta de la Insulina puesta en libertad por las células beta de los islotes de Langerhans destruídos.

Houssay (20) interpreta los hechos de manera distinta. Sostiene que la hiperglucemia inicial se debe a la acción directa del Aloxano sobre el hígado; y el estado hipoglucémico, a un efecto extra-pancreático, probablemente, a una pérdida de producción de glucosa en el hígado.

Para estudiar el desarrollo de las lesiones pancreáticas, Bailey (3), anestesió conejos con Nembutal, y después de la administración del Aloxano en dosis de 200 mgs. por kilo, logró biopsias consecutivas del páncreas a intervalos variables. En las muestras obtenidas a los 5 minutos después de la inyección

de Aloxano, se comprobó pérdida de gránulos del citoplasma en las células beta, y las membranas nucleares fueron más prominentes. Biopsias hechas pasados 10 a 15 minutos de invectado el Aloxano, mostraron que la mayoría de los gránulos del citoplasma de las células beta había desaparecido. Las células alfa aparecieron normales. A los 30 v 45 minutos, hubo mayor pérdida de gránulos en las células beta centrales y sus núcleos estaban contraídos: pero la cromatina era todavía regular. Las células alfa permanecieron sin cambios: y a los 75 minutos después de invectar Aloxano, las células centrales se redujeron más y la cromatina formó una masa compacta. En algunas áreas se vió desintegración citoplasmática. Transcurridas 2 horas se observó deformación general de los islotes. Tres horas después del Aloxano, les núcleos de la mayoría de las células estaban en pignosis. Cuatro horas más tarde, el citoplasma se había hecho uniforme, apareciendo más pequeños los islotes de Langerhans. Tres días después de invectar Aloxano, todas las células degeneradas en los islotes habían desaparecido.

Los conejos muertos 2 meses después, diabetizados por Aloxano, ofrecían islotes mucho más pequeños que los normales. Un páncreas de conejo teñido por el método de Gomorri, sólo reveló células alfa.

Esto indica que el Aloxano destruye las células beta de los islotes de Langerhans, dejando poco número de células alfa.

La acción del Aloxano la han comprobado diversos investigadores, entre ellos: Jacobs en 1937; Dunn (12); Brunschwig (5), que experimentó en conejos y perros; Bailey (3), en conejos; Goldner y Gomorri (15), en perros; Houssay (20) en el sapo.

En Méjico Edmundo Henríquez Inclán, Rubén Medina Martinez y Luz María Aguilar (18), estudiaron la acción del Aloxano en perros decapsulados y con epiplon fijado al páncreas. A los animales, una vez operados, les inyectaron 150 mgs. de Aloxano por kilo de peso, utilizando la vía endovenosa. A los perros testigos se les inyectó intravenosamente, 100 mgs. de la misma substancia por kilo de peso, y 8 días después, 150 mgs. más también por kilo de peso y empleando igual vía. A las 2 horas de inyectado el Aloxano, los perros operados mostraron glucemia de 150 a 200 mgs. %, y los testigos de 40 a 70 mgs. por 100 c.c. de sangre. Transcurridas 24 horas, la glucemia, tanto de los operados como de los testigos, era de 40 a 70 mgs. %.

Cuarentiocho horas después, los operados presentaban una glucemia de 100 a 380 mgs. %, y los testigos de 60 a 100 mgs. %. A partir del cuarto día murieron 4 de los 5 perros operados, y al sexto día murió el quinto. La glucemia de los operados llegó hasta 480 mgs. por 100 c.c. de sangre.

Como la Diabetes aloxánica origina lesiones pancreáticas, los expresados investigadores efectuaron estudios en esos órganos, lo mismo que en el hígado, riñones y tiroides. Al efecto, tiñeron el páncreas con hematoxilina, obteniendo los siguientes resul-

tados: El páncreas de los animales operados, lo mismo que el de los testigos, no presentó ninguna lesión, desarrollándose de esta manera una diabetes mortal sin lesión de las células beta.

Los investigadores mejicanos utilizando Aloxano, han obtenido resultados similares a los encontrados en la clínica humana, es decir, en la Diabetes no aloxánica, por lo cual esta comprobación resulta interesentísima.

#### RIBOFLAVINA Y DIABETES HUMANA Y ALOXANICA

La acción de la Riboflavina sobre el metabolismo de los hidratos de carbono, ha sido objeto en los últimos años, de múltiples investigaciones, tanto en el campo experimental como clínico Sinembargo, los resultados obtenidos no concuerdan, ni pueden considerarse como efectivos, porque para estos experimentos, se utilizaron no sólo sustancias que contenían Riboflavina, sino otros elementos integrantes del complejo B; y, además, debido a que las dosis y modos de administración fueron de lo más variadas. Las principales investigaciones de este género las han hecho Collazo (7), Campanacci y Rizzi (6), y otros.

Stepp, Kuhn y Schroeder (33), afirman la acción hipoglucémica de la Riboflavina, aconsejando utilizarla en el tratamiento

de la Diabetes mellitus.

Costa y Masuelli (8), estudiando la acción de la Riboflavina por vía endovenosa sobre la glucemia de 5 sujetos normales, obtuvieron en tres efecto hipoglucémico, y en uno de ellos respuesta tardía hiperglucémica.

F. C. Charalampous y D. M. Hegsted (11), estudiaron las necesidades vitamínicas de animales sanos y diabéticos, llegando a la conclusión de que estas necesidades, eran mayores en los

animales diabéticos.

Leone y Murgia (22), verificaron el comportamiento de la glucemia en los niños bajo la acción de la Riboflavina, encontrando que dosis inferiores a 1 mgr., provoca disminución de

la glucemia.

Estos mismos investigadores, experimentando sobre 4 conejos examinaron la acción de diversas dosis de Riboflavina (de 0.5 mgs. a 3 mgs. por kilo) sobre la glucemia, obteniendo resultados muy variados de glucemia inicial del animal. Así, hallaron que animales con hipoglucemia ofrecían aumento, y en otros con hiperglucemia inicial tuvieron una neta disminución. Estas modificaciones de la glucemia, según dichos investigadores, se deben, más que a las dosis, a las condiciones de equilibrio del sistema nervioso vegetativo.

Gigante (16) inyectando Riboflavina por vía intramuscular en cantidades de ½ & 3 mgs., comprobó en los diabéticos adultos, constante disminución de la glucemia, no así en lo sujetos

sanos.

Este mismo investigador en experimentos con palomas y ranas, inyectando a dosis fraccionadas en 3 y 4 días, 3 a 4 mgs. de Riboflavina, observó un estado tóxico muy grave, caracterizado por profunda astenia que termina con la muerte del animal. Ya después de 3 a 4 horas de inyectada la última dosis de Riboflavina, notó un aumento apreciable de la glucosa, llegando hasta 100 mgs. %, atribuyendo tal hiperglucemia, a la acción tóxica de la N-metil acetamida empleada para la preparación del producto.

Cadeddu (9), experimentó en 12 niños con 1 mgr. de Riboflavina al día, por vía intramuscular, encontrando un comportamiento inverso de la glucemia, pues disminuyó levemente en éstos cuando se trataron por 4 días; mientras que a 2 niñas tratadas por 7 y 12 días, les aumentó la glucosa sanguínea.

Parece interesante y en cierto modo justifica los diversos resultados obtenidos, las observaciones relacionadas con las interferencias entre Riboflavina y sistema nervioso vegetativo. Contribuciones notables acerca de tales interferencias, se deben

a Macciota y sus alumnos.

Macciota y Leone (24), investigaron la acción de 1 mgr. de Riboflavina en 4 niños con constitución neuro-vegetativa diversa, observando numerosas modificaciones cito-hemáticas y de la glucemia que concurren a demostrar las relaciones entre Riboflavina y sistema nervioso vegetativo; relaciones que pueden variar respecto a la dosis y a la constitución del sujeto, debiendo por consiguiente tenerse en cuenta en terapéutica, cuando esta vitamina parece indicada, con una más racional posología.

Igualmente, Bassi y Vannotti (4), creen probable la interferencia del sistema nervioso vegetativo sobre la acción de la Ri-

boflavina.

Según Bassi, entre los centros metabólicos-estimuladores y metabólico-reguladores, va quizá añadido también, aquel que condiciona los normales intercambios riboflavínicos.

S. Pedone (28), ha puesto en evidencia notables interferencias entre la Riboflavina y el funcionamiento de la corteza suprarrenal. En efecto, sostiene que la corteza suprarrenal causa la fosforilización de la Riboflavina. También comprobó que determinados fermentos contienen ciertos factores del complejo

B escindibles sólo en presencia de corteza suprarrenal.

Las relaciones entre corteza suprarrenal y Riboflavina, se explican así: la pro-vitamina B2 introducida con el alimento (Riboflavina), uniéndose con el ácido fosfórico, da lugar a la formación del ácido flavín-fosfórico, formando la base del fermento amarillo respiratorio, de lo sual se deduce que el grupo activo de este fermento amarillo de Warburg y Christian, es una Riboflavina bajo la forma de éster del ácido fosfórico, que en el organismo animal se sintetiza a partir de la vitamina misma, mediante la corteza suprarrenal.

G. Gualandi y M. Stefanini (17), sostienen que es probable que la diabetes cause la carencia de Riboflavina, recordando que síntomas de ariboflavinosis son frecuentes en los hepatopacientes, y que la insuficiencia del páncreas exocrino puede causar una deficiente absorción de vitaminas.

Por su parte Pons (29), demostró que una dosis de 350 gammas de Riboflavina por 100 gms. de peso del animal, disminuye el azúcar sanguíneo en 10% dentro de 30', perdurando su acción hasta después de 3 y ½ horas en la misma proporción. Administrando después esta vitamina junto con Insulina (0.5 U. I. por 100 gms. de peso) obtuvo hipoglucemia mayor que cuando empleaba solamente Insulina, perdurando el efecto por mucho más tiempo.

Martin (26) sometió a 14 perros páncreatectomizados, a una dieta libre de vitamina B, y observó que la Insulina perdía su actividad, hasta el punto que ni grandes dosis de ella eran capaces de evitar la glucosuria. Añadiendo a la dieta vitamina B1, solamente, obtuvo el mismo resultado; pero añadiendo Riboflavina, logró que la Insulina recuperase rápidamente su eficacia, desapareciendo la glucosuria con las dosis pequeñas del comienzo.

S. Pedone (28), ha puesto en evidencia que la Riboflavina tiene una acción inconstante, dependiendo de la constitución

neuro-vegetativa del sujeto en examen.

La Riboflavina es indispensable para el equilibrio de los procesos metabólicos (Staler), porque actúa en el metabolismo de los hidratos de carbono. En efecto, se ha estudiado que inyectando 4 mgrs. de esta substancia, disminuye en un 20 a 30% la glucemia, tanto del individuo sano como del diabético (Stepp, Costa, Masuelli), en razón de que la reabsorción de los azúcares en el intestino, lo mismo que la reabsorción de la glucosa por los túbulos del riñón, depende de la fosforilación previa de los azúcares. Debido a este mecanismo, según Verzar, la Riboflavina ejerce efectos curativos también en las glucosurias no diabéticas, originadas por trastornos de la reabsorción tubular.

La acción de la Riboflavina sobre el estado diabético, es difícil de interpretar. Si se acepta en la explicación de la Diabetes, fenómenos de superproducción de glucosa (a l nivel hepático), y fenómenos de no utilización periférica, como indican los trabajos de Bouckaert y De Duve (13), se puede considerar que la Riboflavina, ejerce principalmente su acción en la utilización pe-

riférica de los hidratos de carbono.

De acuerdo con lo expuesto, como consecuencia de un aumento de los procesos de fosforilización al nivel de los tejidos periféricos, puede disminuir la utilización de los glúcidos. Este concepto podría explicar, en parte, porqué el síndrome diabético mejora con Riboflavina en sus principales síntomas (disminución de la hiperglucemia, desaparición de la glucosuria), y cómo un aporte masivo de glúcidos, da reacciones típicas de Diabetes.

#### **EXPERIMENTOS EFECTUADOS**

Se llevaron a cabo utilizando 3 lotes de conejos. Cada lote tuvo 4 animales, habiendo servido uno de ellos para control.

El peso de los conejos osciló entre 1,500 y 1,900 gms.

Preparado el animal con régimen alimenticio especial, y mediando un ayuno de 12 horas, determiné la glucemia inicial. Luego inyecté Aloxano en la vena marginal de la oreja, a dosis de 120 mgs. por kilo de peso. Enseguida, dosifiqué la glucemia en diversos períodos de tiempo, hasta que se estableció la hiperglucemia definitiva (96 horas); en este momento inyecté Riboflavina de la siguiente manera:

1er. lote, 1 mgr. por vía intraperitoneal.

20. lote, 1 mgr. por vía venosa. 3er. lote, 2 mgr. por vía venosa.

A continuación, determiné la glucemia nuevamente y en forma sucesiva hasta dos semanas después, comprobando la acción hipoglucémica.

Determiné la glucemia utilizando la técnica de la Farmacopea Americana (XIII edición), que consta de las manipulaciones

siguientes:

- a). Desproteinización de la sangre con sulfato de zinc e Hidróxido de sodio.
- b).— El filtrado se trata con solución alcalina de yoduro cúprico y calor.
- c).— El yodo no combinado se determina mediante hiposulfito.
  - d). Cálculo de los resultados.

a).— Desproteinización de la sangre. Se coloca en un tubo de ensayo, 1 cc. de la sangre recién colectada o conservada en refrigeradora. Añadir 8 cc. de la solución ácida de sulfato de zinc y 1 cc. de la solución alcalina de hidróxido de sodio. Ocluír el tubo con tapón de jebe y agitar vigorosamente durante 1 minuto; luego, dejar que repose por pocos minutos y pasar la mezcla por un filtro seco recibiendo el líquido en un tubo de prueba.

b).— Tratamiento del filtrado con solución alcalina de yoduro-cúprico. Medir exactamente de 2 a 5 cc. del filtrado, generalmente se usa 3 cc., que es la cantidad más apropiada. Verter sobre 5 cc. de solución alcalina de cobre colocados en un tubo de ensayo de 25 x 200 mm. Mezclar suavemente y cerrar el tubo con tapón de vidrio, sin que el cierre sea hermético, pues se trata simplemente de favorecer la condensación del vapor de agua; colocar los tubos en un soporte de metal, de tal manera que evite la trepidación entre ellos mientras están en el bañomaría. Introducir el soporte y los tubos a una profundidad de cerca de 10 cms. en el agua hirviente por 20 minutos. Enfriar rápidamente a cerca de 30°C. sumergiendo en el agua corriente y evitando la agitación. Acidificar con 5 cc. de ácido sulfúrico N/1. Mezclar suavemente y dejar reposar 1 minuto.

c).— Determinación del yodo no combinado con hiposulfito.— Se emplea solución de hiposulfito de soda 0.005/N preparada el mismo día que se usa. Çuando el calor de la solución de yodo se torna pálido, añadir 1 cc. de engrudo de almidón para facilitar la determinación del punto final.

Simultáneamente se realiza una prueba en blanco, empleando los mismos reactivos y remplazando el filtrado de sangre por la correspondiente cantidad de agua destilada. Con el fin de que los resultados del blanco sean más exactos, debe procederse a la desproteinización, para luego tomar 3 cc. del filtrado y con-

tinuar el proceso.

d).— Cálculo de los resultados.— La diferencia entre el número de cc. de hiposulfito de soda consumidos por la prueba en blanco, y el número de cc. de hiposulfito de soda gastados en la prueba con sangre, multiplicado por 113 y dividido por el número de cc. del filtrado que ha servido durante el ensayo, dá en miligramos la cantidad de azúcar en la sangre por cada 100 cc.

A fin de facilitar los cálculos, se han elaborado cuadros, en los que la diferencia en cc. enteros de la solución de hiposulfito de soda gastada en el problema y en el blanco, ingresa a la columna de las ordenadas; luego, las fracciones de cc. de esta misma diferencia, marcarlas en la columna de las abscisas. El número existente en el cruce de las dos columnas, dá los miligramos de glucosa correspondientes a 100 cc. de sangre.

Los reactivos empleados se prepararon como indica la Far-

macopea Americana — Edición XIII — Pág. 205.

Los resultados obtenidos en los experimentos, se consignan en los cuadros que van a continuación:

### PRIMER LOTE (4 conejos)

	(	Glucer	nia	Glucemia después del Aloxano						
Conejo	Peso	inicia	al Aloxano	1hr.	24hs.	48hs.	72hs.	96hs.	120 hs	
1	1.985	98	120 mgrs.	188	216	293	316	329	354	
2	1.920	90-	120 mgrs.	121	168	187	224	256	262	
3	1.640	94	120 mgrs.	102	138	143	197	214	230	
4	1.528	85	120 mgrs.	113	235	247	259	283	315	
Control										

Después de recibir 1 mg. de Riboflavina por vía intraperitoneal

Conejo	24hs.	48hs.	72hs.	96hs.	129hs.	144hs.	la. semana	2a. semana
- 1	Murió		-			-1250	_	
2	272	285	326	329	321	296	250	205
3	242	251	249	236	230	215	110	98
4	334	355	361	378	383	387	Murió	
Control								

Nota. La acción hipoglucémica se presenta más o menos a las 96 hs.

#### SEGUNDO LOTE

(4 conejos)

		Glucemia después del Aloxano							
Conejo	Peso	inicial	Aloxano	1hr.	24hs.	48hs.	72hs.	96hs.	120 hs
1	1.664	98	120 mgrs.	102	113	126	134	158	186
2	1.729	96	120 mgrs.	128	154	169	198	222	251
3	1.769	94	120 mgrs.	98	112	125	142	161	188
4	1.678	86	120 mgrs.	116	140	165	178	208	231
Centrol									

Después de recibir 1 mg. de Riboflavina por vía endovenosa.

Conejo	24hs.	48hs.	72hs.	96hs.	120hs.	144hs.	la. semana	2a. semana
1	183	150	146	130	122	110	106	98
2	253	225	195	172	151	125	116	95
3	175	150	131	110	90	71	60	Murié
4	241	254	276	284	215	326	351	351
Control								

### TERCER LOTE (4 conejos)

	4.3	Glue	cosa	Glucemia después del Aloxano					
Conejo	Peso	inicial	Aloxano	1hr.	24hs.	48hs.	72hs.	96hs.	
1	1.474	98	120 mgrs.	118	142	188	231 *	265	
2	1.534	100	120 mgrs.	132	165	198	280	Murió	
3	1.489	95	120 mgrs.	123	141	158	175	221	
4	1.521	107	120 mgrs.	158	193	217	236	253	
Control	NT.		147	er by					

Conejo	24hs.	48hs.	72hs.	96hs.	1 semana
1	245	216	163	125	100
2	Murió			SE CO	
3	200	171	152	120	98
4	270	291	301	320	343

Después de inyectar 2 mg. de Riboflavina por vía endovenosa.

**NOTA.**— A mayor cantidad de Riboflavina, la hipoglucemia se presenta más pronto, necesitando solamente una semana para llegar a la cifra que había antes del empleo del Aloxano.

#### DISCUSION E INTERPRETACION DE LOS RESULTADOS

Hace tiempo que se ha estudiado la acción de la Riboflavina sobre la glucemia de personas sanas y diabéticas. Los resultados han variado según los distintos autores, aunque según las comprobaciones predominan los efectos hipoglucémicos. Desde que se logró experimentalmente producir Diabetes por pancreatectomía parcial, por influjo de la hormona anterohipofisaria y por Aloxano, se ha planteado nuevamente el empleo de la Riboflavina para contrarrestar la acción hiperglucémica de los procedimientos descritos.

He comprobado que la glucemia del conejo diabetizado con Aloxano, disminuye cuando se inyecta Riboflavina en la fase hiperglucémica.

Los conejos que utilicé ofrecieron Diabetes aloxánica que se

reveló por hiperglucemia comprobada.

La hiperglucemia disminuyó poco a poco mediante inyecciones diarias de Riboflavina. El tiempo necesario para que desapareciese la hiperglucemia, fué variable, pues dependió tanto de la vía de administración como de la dosis empleada, en la forma que indico a continuación:

En el primer lote, la acción hipoglucémica se presentó más o menos a las 96 horas después de inyectar 1 mgr. de Riboflavina por vía intraperitoneal. En el segundo lote, la glucemia comienza a disminuír a las 48 horas después de inyectar 1 mgr. de Riboflavina por vía endovenosa; y en el tercer lote, la acción hipoglucémica se manifiesta mucho más pronto, a las 24 horas, siendo necesario una semana para llegar a la normalidad. En este lote se inyectó 2 mgs. de Riboflavina, también por vía endovenosa. Los experimentos realizados permiten afirmar que la Riboflavina influye en el metabolismo de los hidratos de carbono, ejerciendo acción hipoglucémica, porque no obstante la ausencia de Insulina por destrucción selectiva de las células beta de los islotes de Langerhans del páncreas, causada por el Alo-

BIBLIOTECA

GENTRAL

xano, la Riboflavina actúa sobre la hiperglucemia, porque fosforiliza la glucosa, y de este modo, contribuye a que disiminuya en la sangre.

#### CONCLUSIONES

- 1º. Se ha estudiado por primera vez en el Perú, la influencia de la Riboflavina sobre la Diabetes aloxánica del conejo. Los resultados permiten afirmar que disminuye la glucemia del animal diabetizado.
- 2°.— He empleado para determinar la glucemia, el método de la Farmacopea de los EE.UU. de N. A. (XIII Edición), porque presta muchas facilidades debido a la estabilidad de los reactivos, poco costo y fácil realización.

3º.— La Riboflavina puede emplearse en el tratamiento de la Diabetes humana reforzando la acción de la Insulina, y aún substituyéndola cuando la aplicación de la hormona pancreáti-

ca esté contra-indicada.

4°. — No es constante la acción de la Riboflavina sobre la hipergiucemia del conejo diabetizado, porque en algunos casos se mostró débil y hasta nula.

#### BIBLIOGRAFIA

- 1.— Archibald N. R.— Methode for the determination of Alloxan together with observations of certain properties of Alloxan.— "Journal Biological Chemistry".— Vol. 158.— Pág. 347.— Baltimore 1945.
- , 2.— Arévalo Padilla Heine.— Acción del Aloxano sobre la glucemia del conejo.— "La Crónica Médica".— Vol. 67.— Pág. 149.— Lima 1950.
- 3.— Bailey C. C. and Bailey O. T.— The production of Diabetes Mellitus in rabbits with Alloxan.— "The Journal of American Medical Association".— Vol. 122.— Pág. 1165.— Chicago 1943.
- 4.— Bassig.— La disgenovitaminosi lattoflavinica.— "Archivio di Fisiopatología e Clínica del Ricambio".— Vol. 9.— Pág. 47.— Roma 1948.
- 5.— Erunschwig Allen, J. G. Goldner M. G. and Gomorri G.— Alloxan.— "The Journal of the American Medical Association".— Vol. 122.— Pág. 966.— Chicago 1943.
- 6.—Campanicci D. e Rizzi N.— Azione comparativa della cosiddetta vitamina B2 e dei preparati di zolfo sul ricambio idrocarbonato nell' avitaminosi sperimentale.— "Giornale di Clínica Médica".— Vol. 1.— Pág. 22.— Torino 1933.
- 7.— Collazo A.— Importance de la vitamina B2 dans l'effet glycogenique du jus d'orange.— "Comptes Rendus de la Societé de Biologie".— Vol. 108.— Pág. 185.— Paris 1931.
- 8.— Costa A. e Masuelli L.— Ricerche sulle vitamine B con particolare riguardo al ricambio carboidrato nello stalo di ipervitaminosi.— "Archivio di Fisio-patología e Clínica de Ricambio".— Vol. 1.— Págs. 35-60 e vol. 2.— Págs. 131-154.— Roma 1939.

- 9.— Cadeduci J.— Influenza della lattoflavina sull metabolismo intermedio degli idrati di carbonio.— I Azione sulla latticidemia.— "Vitaminologia".— Vol. 2.— Págs. 147-148.— Roma 1943.
- 10.— Czaczkes J. W. and Guggenhein K.— Influence of diet Riboflavin metabolism of rat.— "The Journal of Biological Chemistry".— Vol. 162.— Pag. 267.— Baltimore 1946.
- 11.— Charalampous F. C. and Hegsted D. M.— Efect of Alloxan Diabetes on the Riboflavin requirements of young rats.— "Proceedings of the Society for experimental Biology and Medicine".— Vol. 69.— Pág. 573.— New York 1948.
- 12.— Dunn J. S., Shlehan H. L. and Letchie M. C.— Alloxan necrosis of islots Langerhans experimentaly.— "The Lancet".— Vol. 1.— Pág. 484— London 1943.
- 13.— De Duve C.— Glucose, Insuline, et Diabetes.— Pág. 98.— Bruxelles 1945.
  - 14. Farmacopea de EE.UU. Edición XIII. Pág. 205.
- 15.— Goldner M. G. and Gomorri G.— Alloxan diabetes in the dog.— "Endocrinology".— Vol. 33.— Pág. 297.— Boston 1945.
- 16.— Gigante D.— Lattoflavina e ricambio glucídico.— "Vitaminología".
  Vol. 1.— Pág. 23-30.— Roma 1942.
- 17.— Gualandi G. e Stefanini M.— Ariboflavinosi in corso di Diabete.— "Clínica Nouva".— Vol. 3.— Pág. 114.— Roma 1946.
- 18.— Henriquez Inclán, Medina Rubén M. y Aguilar Luz M.— Descapsulación y páncreas.— Omentopexias desde el punto de vista tóxico Alloxan.— "Revista Médica del Hospital General".— Vol. 12.— Pág. 515.— Médico 1949.
- 19.— Hoet F. G. et De Moor P.— La Physiopathologie de l' intoxication Alloxanique.— "Exposés annuels de Biochimic Medicale".— Vol. 12.— Pág. 64.— Paris 1951.
- 20.— Houssay B. y Sara J. G.— Acción del Aloxano en el sapo.— "Revista de la Sociedad Argentina de Biología".— Vol. 21.— Pág. 74.— Buenos Aires 1945.
- 21.— Koref O. y Vargas L.— Influencias extrapancreáticas en la provocación de la Diabetes Aloxánica.— "Ciencia".— Vol. 7.— Pág. 311.— México 1945.
- 22.— Leone A. e Murgia P.— Azione della Lattoflavina sulla glicemia e sulla colesterinemia.— "Medicina Sperimentale".— Vol. 5.— Págs. 321-332.

   Roma 1940.
- 23.— Mollander and Kinsschbaun.— Altered glucosa tolerance witch histologically normal islotes following replated small doses of Alloxan.— "Endocrinology".— Vol. 44.— Pág. 39.— Boston 1949.
- 24.— Macciotta G. e Leone A.— Azione della Lattoflavina sull' organismo infantile.— "Medicina Sperimentale".— Vol. 7.— Págs. 401-430.— Roma 1940.
- 25.— Madrid Gutiérrez Manuel.— Variaciones de la ascorbinemia del conejo diabetizado con Aloxano y con distintos regímenes alimenticlos.— "La Crónica Médica".— Vol. 70.— Pág. 3.— Lima 1953.
- 26.— Martin C.— "Zeitschrift Für Physiologische Chemie".— Vol. 248. — Pág. 242.— Berlín 1932.
- 27.— Oya J. C. y Grande F.— Diabetes Aloxánica en el perro.— "Revista Clínica Española".— Vol. 16.— Pág. 412.— Madrid 1945.

- 28.— Pedone S.— Lattoflavina e ricambio degli idrati di carbonio.— "Rivista di Clínica Pediátrica".— Vol. 49.— Pág. 251.— Roma 1951.
- 29.— Pons F.— Influencia de la Riboflavina sobre la glucemia.— "Revista Española de Fisiología".— Vol. 1.— Pág. 38.— Barcelona 1945.
- 30.— Rodriguez Miñón.— Diabetes Crónica por la Aloxana y lesiones pancreáticas.— "Revista Clínica Española".— Vol. 36.— Pág. 379.— Madrid 1950.
- 31.—Ruben J. A. and Tipson R. S.—The precense of Alloxan in normal lives.—"Science".— Vol. 101.— Pág. 536.— Washington D. C. 1945.
- 32.— Soulairac A. et Desclaux P.— Action de lactoflavine sur certain aspects du metabolism des hidrates de carbone.— "Annales d' endocrinologie".— Vol. 9.— Pág. 166.— París 1949.
- 33.— Steep W. Kuhn J. y Schroeder W.— "Las Vitaminas".— Pág. 102. — Buenos Aires 1941.
- 34.— Torres Valdivia Angel.— Influencia del Aloxano sobre la sodemia, y del sodio sobre la Diabetes Aloxánica del conejo.— "La Crónica Médica".— Vol. 69.— Pág. 209.— Lima 1952.
- 35.— Vargas Zavala Juan.— Antagonismo farmacológico entre dimercapto-propanol y aloxano.— "La Crónica Médica".— Vol. 67.— Pág. 233.— Lima 1950.
- 36.— Zegarra Manrique Frida.— Variaciones de la Colesterolemia del conejo por influjo del Aloxano.— "La Crónica Médica.— Vol. 69.— Pág. 21.— Lima 1951.

## Antagonismo potasio-sodio y potasio-calcio

#### Por la Q. F. Srta. PRANCISCA RIVERA BERMUDEZ

Antagonismo Potasio-Sodio. — La mayor dificultad con que se tropieza cuando se trata de precisar la función específica del Potasio, reside en que la acción de los iones no depende solamente de su naturaleza específica y de su concentración, sino, también, de la influencia paralela de los demás iónes sobre el mismo sistema. De éstas relaciones o antagonismos se destaca el antagonismo K/Na. que se halla directamente vinculado a la distribución del agua en el organismo.

Los elementos fundamentales para comprender la importancia que tiene en la distribución del agua, son los siguientes:

1º.— El Sodio se confina al espacio extracelular, el Potasio al intracelular. Como cada uno de ellos en su medio representa el catión de mayor concentración, del equilibrio de ambos depende el equilibrio osmótico.

2º. — Los separa una pseudo-membrana, que en condiciones

normales es impermeable al paso de los cationes.

3º.— El mantenimiento del equilibrio osmótico entre ambos espacios, cuando varían las concentraciones respectivas del Potasio y Sodio, se efectúa mediante el tránsito de agua de uno a otro compartimiento, para compensar las variaciones en la concentración de los electrolitos.

Los ejemplos más típicos son las transferencias de agua que se observan después de la ingestión de Cloruro de Sodio, en la

insuficiencia córtico-suprarrenal o en la deshidratación.

En el primer caso Perters ha demostrado que la ingestión de 12 gramos de Cloruro de Sodio determina un aumento de la concentración del Sodio en el agua extracelular, que equivale a 13 meq., con el consiguiente desequilibrio osmótico entre el medio intracelular y extracelular. Pero el organismo mediante una transferencia de 900 cc. del líquido desde las células hacia el medio interstical, disminuye la concentración de la base extracelular (Na) y restablece el equilibrio entre ambos espacios.

En la insuficiencia suprarrenal, la pérdida de Sodio y de Cloro por la orina con salida del Potasio intracelular, también determina trásferencia de agua, pero de dirección inversa. En este caso, el líquido extracelular es hipotónico—hiponatremia—

con respecto al líquido intracelular, y por lo tanto al organismo para responder a las exigencias del equilibrio osmótico, transfiere una masa de agua hacia el espacio intracelular. En los estados de deshidratación existe una pérdida simultánea de agua y electrolitos, aunque la proporción de uno y otro puede no ser equivalente.

Cuando predomina la pérdida de agua sobre los electrolitos, como ocurre en las diarreas muy líquidas en la infancia, existe una hipertonía de los líquidos extracelulares —hipernatremia — con paso del agua intracelular hacia el medio intersticial.

Al contrario, cuando el proceso tiene una evolución crónica y predomina una expoliación de Cloruro de Sodio, se produce una situación semejante a aquellas observadas en el insuficiente cortical con tendencia al edema intracelular.

Kellers y colaboradores y Cruz Coke han destacado recientemente la importancia del antagonismo del Sodio y del Potasio, al afirmar que en la disimetría osmótica de estos iones se en-

cuentra el origen de la energía biológica.

Comparan la fuerza electromotríz originada por la diferencia de potencial que se producen entre las soluciones de Potasio y Sodio del líquido intra y extracelular, respectivamente, con aquella desarrollada por una pila de concentración, constituída por una solución de sales potásica y sódica, separadas por una membrana o fase límite celular.

Las diferencias de potencial encontradas "in vivo" son superiores a aquellas desarrolladas por los mismos elementos "in vitro", como consecuencia de la presencia de sustancias electroactivas que aceleran la intensidad de las reacciones y que entrarían en acción en el organismo.

De acuerdo con éstos conceptos la intensidad de la excitabilidad neuromuscular y la contracción muscular parece depender de la concentración relativa del Potasio en el medio intracelular y extracelular y como bien dice Cruz Coke "el nervio no conduce sin el requisito de esta disimetría osmótica y las fibras musculares se fatigan a medida que estas diferencias se anulan".

Antagonismo Potasio Calcio. — Se manifiesta sobre todo en la esfera del tono vegetativo y se halla directamente relacionado con la irritabilidad del sistema neuromuscular. La influencia de la estructura química del medio y en particular de la concentración iónica sobre la actividad funcional de la célula, es un hecho conocido desde hace más de 35 años, a partir de los estudios de Ringer, Loeb, Howell y otros autores.

En el caso de la relación K|Ca se acepta que el aumento del Potasio o la disminución del Calcio, son los factores que con más frecuencia determinan aumento de la irritabilidad neuromuscular. Sin embargo, la interrelación existente entre los electrolitos hace que el mecanismo de dicho proceso sea más complejo por esta causa; la relación K|Ca ha sido ampliada con la inclusión de otres elementos

inclusión de otros elementos. Al Mayor de San Marcos

Dado el estricto equilibrio osmótico existente entre los espacios intra y extracelular y la influencia decisiva de los cationes en el mismo, es razonable aceptar que sus variaciones influencien el grado de permeabilidad de la membrana celular y por lo tanto de su composición química. En la mayor parte de los casos de Tetania, por ejemplo, hay disminución del Calcio en el suero, pero es imposible fijar el nivel crítico, pues el desencadenamiento no depende sólo de la cantidad total sinó de la fracción ionizada, de la velocidad con que se produce la disminución, de la acidez del medio o de las proteínas presentes.

La influencia de la relación K|Ca se manifiesta sobre todo en la esfera del tono vegetativo. La hipercalcemia determina

predominio del tono simpático.

Según Jesserer en el 90% de los alérgicos se hallan alteraciones de la relación K|Ca, mientras que en el 89% de los normales no hay variación. Además, se ha observado que en la próximidades del paroxismo alérgico, se acentúa el aumento del cociente, para normalizarse en los intérvalos o permanecer ligeramente aumentado.

Estas anomalías del equilibrio electrolítico constituyen un planteo interesante para explicar diferencias entre la constitución alérgica y el individuo normal. En los asmáticos, aún cuando sin una gran constancia, se encuentra predominio del Potasio.

Jiménez Díaz, y sus colaboradores de Madrid, destacan como el suministro del Potasio mejora del estado general en ciertos casos que no responden a la acción de la Adrenalina. Igual resultado se observaría en las jaquecas, urticarias, pruritos, etc. Para explicar esta aparente contradicción suponen que el uso excesivo de Adrenalina disminuye la actividad del Potasio sobre el tono simpático. Los mismos autores han demostrado, que al aumento de Potasio, con predominio del tono simpático, que se encuentra durante el ciclo menstrual, hidroiónico, se caracteriza por una exageración de todas aquellas manifestaciones que exteriorizan una neurodistonía, tales, como: asma, urticaria, jaqueca, edema de Quincke, dermopatías, y distonías viscerales.

Según Greenhill y Freed el mecanismo inmediato de estos procesos, sería una retensión de Sodio por sobreproducción co-

linérgica.