

63

# La Crónica Médica

APARTADO POSTAL 2563

LIMA - PERU

COMITE DE REDACCION

CARLOS A. BAMBAREN

Director

REDACTORES

EDMUNDO ESCOMEL

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 72.- Núm. 1101

Marzo 1955

## SUMARIO

### NUMERO MONOGRAFICO

**Determinación fotocolorimétrica de salicilemia, por el Sr. Javier M. Valdivia Rivera.**

Introducción, pág. .... 49

Estudio de la salicilemia, pág. .... 50

Técnicas para investigar salicilemia, pág. .... 53

Investigaciones efectuadas e interpretación de los resultados, pág. .... 58

Conclusiones, pág. .... 61

Bibliografía, pág. .... 62

# Hiperalimentación

SIN QUE EL VOLUMEN  
AUMENTE SIGNIFICATIVAMENTE

## LEDINAC\*

PROTEINA HEPATICA HIDROLISADA • TIAMINA • ACIDO FOLICO • JARABE DE MALTA



Una fuente de aminoácidos, proteína modificada, vitaminas, minerales y carbohidratos que resulta muy grata al paladar. Se indica para todos los estados hipoproteínicos caracterizados por consumo inadecuado de proteína o aminoácidos.

Su contenido de cloruro de sodio equivale a poco más o menos 0,2%, lo que es una ventaja positiva si hay que evitar la sal en la dieta.



### ¡La vía de elección!

El LEDINAC Lederle se administra por ingestión, regulando la dosis a razón de 1 g de proteína por cada kg de peso. (La mayoría de los investigadores está de acuerdo en que, salvo en caso de emergencia, la vía oral es preferible a la parentérica, puesto que los aminoácidos se excretan más rápidamente cuando se los inyecta.)

ENVASE: frascos de 227 g.



LEDERLE LABORATORIES DIVISION

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

\*Marca registrada

DISTRIBUIDORES EN EL PERU:

LA QUIMICA SUIZA S. A. — Avda. Uruguay 172  
G. BERCKEMEYER y Cía. — Avda. Argentina 232

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

## Determinación fotocolorimétrica de salicilemia

Por el Q. F. Sr. JAVIER M. VALDIVIA RIVERA



El Salicilato de Sodio es, sin lugar a dudas, medicamento de acción efectiva sobre el reumatismo; pero es necesario para que ejerza acción curativa, determinada concentración sanguínea y que ella se mantenga durante el tiempo que evoluciona la enfermedad.

Con estos propósitos, se aumentaron las dosis y de 4 gr. en 24 horas, D. Danielopolu (7), de Bucarest, propuso emplear hasta 12 gr., presentándose muchos casos de salicilismo, aunque es evidente que los reumáticos tienen tolerancia acrecentada al Salicilato sódico. Como el aumento de la posología de este medicamento trae consigo fenómenos tóxicos, fué necesario buscar otros recursos técnicos, que permitiesen mantener la salicilemia el tiempo que requiere la naturaleza de la enfermedad, habiendo recomendado para este objeto, en 1946, T. J. Dry, R. Butt y Ch. Scheifley (10) de la "Mayo Clinic" (Rochester), el ácido para-aminobenzoico, y casi coetáneamente en Francia Durel et Laroux (9), de Lyon, la Fenilpirrolvilidona. Estos hallazgos, que han confirmado muchos investigadores, parecen haber resuelto la cuestión del mantenimiento de la salicilemia, pero María Angélica Valera Odiaga (39), de Lima, descubrió en 1951 experimentalmente en el conejo, que la Hialuronidasá, inyectada por vía intradérmica, influye sobre la salicilemia, aumentando su concentración.

Estas cuestiones farmacodinámicas, muy interesantes, que solo cito de pasada, pueden apreciarse adecuadamente cuando se posee una técnica precisa que determine la salicilemia, a fin de poder controlar sus variaciones, según las distintas vías de administración del salicilato sódico, según la posología, según los procesos morbosos en los cuales se emplea y de acuerdo a los recursos técnicos que se recomiendan para mantener durante mucho tiempo la salicilemia deseada.

Este trabajo terminó de redactarse en diciembre de 1951.

Ha sido la necesidad de poseer una técnica para determinar salicilemia, la que movió a los investigadores a buscar los procedimientos apropiados y los reactivos, con los cuales se determinase cuali y cuantitativamente el Acido salicílico contenido en la sangre, después de administrar Salicilato de sodio. En este empeño han contribuido Thorburn y Hanzlik (1915), Herissey (1922), Loberg (1926), Ontaneda y Ferloni (1935), Snell y Snell (1937), Coburn (1943), Brodie, Underfield y Coburn (1944), Camponovo (1945), Herrera Ramos y Visca (1945), Galimard (1946), Velez Orozco y F. Guerra (1946), Ayala y Bonilla (1947), Litter y colaboradores (1947), William Keller (1947), John Petters (1947) y Blanca Mendioroz (1949), que analiza directamente la salicilemia.

Este trabajo, que se concreta a poner en práctica la técnica de Blanca Mendioroz, de Montevideo, para determinar salicilemia, consta de las siguientes partes: En la primera, expongo en forma somera las variaciones de la salicilemia según las distintas vías de administración de la sustancia farmacológica, así como según los recursos técnicos para mantener durante un cierto tiempo la salicilemia, con lo que se dilucida, en parte, el mecanismo farmacodinámico (bioquímico) de la acción de este medicamento; en la segunda, menciono las técnicas que se conocen para determinar salicilato de sodio en la sangre; en la tercera parte, describo la técnica de Blanca Mendioroz, de Montevideo, que es la que adopté por su sencillez y exactitud; en la cuarta, relato los experimentos que llevé a cabo en reumáticos, pleuríticos y psoriásicos, terminando con las conclusiones, que resumen el contenido del trabajo, y con la bibliografía consultada.

Los análisis se realizaron en el Laboratorio de Bioquímica Especial de la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos de Lima.

Me es grato dejar constancia de mi reconocimiento al Dr. Carlos A. Bambarén, profesor de Farmacología y Posología en la Facultad de Farmacia de Lima, por sugerirme el tema y guiarme en su realización, proporcionándome bibliografía, a la Srta. Victoria Vargas, por su cooperación en la parte práctica y al Dr. Juan Daniel Manrique por su gentil colaboración en el Hospital Obrero de Lima.

### ESTUDIO DE LA SALICILEMIA

La concentración de salicilato de sodio que puede existir en el torrente circulatorio, depende de varios factores, cómo dosis empleada, vía de administración, adición de otros fármacos y factor individual.

La administración oral, endovenosa y rectal del salicilato sódico, influye apreciablemente en la terapéutica del reumatismo, según insiste Mario Viscaino (41), de México, y en su concentración en la sangre. Según Goodman y Gilman (15) los salicilatos deben administrarse siempre por vía oral, sosteniendo éste punto de vista, de acuerdo con otros autores. Rara vez es necesario administrarlo por vía parenteral, considerando la vía intravenosa como peligrosa y con pocas ventajas. La salicilemia no es igual con las mismas dosis en distintos enfermos y aún en el mismo individuo puede variar, entre una y otra dosificación.

La administración del Salicilato sódico por vía venosa o fleboclisis, ha merecido sin embargo, por algunos autores gran acogida. L. E. Ontaneda y M. T. Arribay Molina (27), de Buenos Aires, preconizan la fleboclisis, administrando gota a gota durante varias horas o días y asignándole las siguientes cualidades: 1º.— Yugula rápidamente el brote agudo, permitiendo una acción medicamentosa posterior que afianza el tratamiento; 2º.— Debe ensayarse cuando ha fracasado el tratamiento habitual; 3º.— Es el mejor procedimiento a usar cuando existe intolerancia digestiva insalvable, y 4º.— Se debe preferir a cualquier otra, frente a un reumatismo poliarticular agudo, muy agudo o complicado. Sería la vía más rápida, pues se obtiene la salicilemia deseada a los pocos minutos de inyectarse el remedio.

Desde 1936, R. A. Bullrich (3), de Buenos Aires, preconizó la vía rectal, de solución isotónica de salicilato de sodio (23.2%), pasando XXX gotas por minuto y en total 1 litro en 24 horas. Pascualini (28), en 1950, empleó esta vía, asociando el cloruro de amonio al salicilato sódico: 750 cm. de solución isotónica de salicilato de sodio y 500 c.c. de solución isotónica (8.2%) de Cloruro de amonio, con resultados satisfactorios. Después de comparar diversas vías de administración y de estudiar la eritrosedimentación, concluye que el salicilato de sodio por proctocclisis con cloruro de amonio, es el mejor procedimiento de los actualmente utilizados, para administrar el medicamento sin atravesar el hígado.

Con el objeto de obtener grandes concentraciones salicilémicas, sea por mayor absorción o disminución en la eliminación del salicilato de sodio, se ha preconizado agregar diversos recursos técnicos. El Acido para-amino-benzoico fué indicado por primera vez por T. J. Dry, R. Butt y Ch. Scheiflev (10), de la "Mayo Clinic", en 1946, pues incrementa la salicilemia y la mantiene durante varias horas. La administración simultánea de salicilato de sodio y ácido para-amino-benzoico, da lugar a una curva con dos máximos. La impregnación previa con ácido para-amino-benzoico, permite obtener cifras aún mayores. Pero cuando se administra el Salicilato de sodio por vía endovenosa,

la salicilemia no aumenta, según la comprobó en Lima María Tejero (37), en el conejo.

El Cloruro de Amonio aumenta la salicilemia moderadamente, según los trabajos de F. Herrera Ramos, J. P. Segundo y E. Balea (18), de Montevideo.

El "subtosan retard" hace lenta la difusión del Salicilato de sodio, lo que determina eliminación prolongada y un "decolaje" recto de la curva salicilé mica. Según Pollerat, Maral y Murat (29), cuando se emplea subtosan asociado, por vía intramuscular, fué más prolongada la salicilemia, que duró hasta 48 horas, con 42% de salicilato de sodio; cuando la droga se administró sola, a los dos días no hubo cantidad dosable.

Según observaciones experimentales y clínicas de los autores franceses de Lyon, el "subtosan retard", administrado por vía intravenosa, permite mantener una salicilé mia considerable, empleando dosis de salicilato de sodio moderadas y al reforzar la acción farmacológica del salicilato de sodio, vence ciertos casos denominados salicilo-resistentes. El profesor R. Fröment relata un caso de primo infección reumática, que se mostraba resistente al tratamiento por salicilato de sodio, empleando 8 gr. por día, cuando se agregó "subtosan retard" por vía intravenosa al cuarto día de tratamiento desapareció la temperatura, la hinchazón de las articulaciones y el ruido de galope de la punta del corazón.

La Hialurónidasa, según descubrimiento de María A. Valera Odiaga (39), de Lima, aumenta la salicilemia experimental en el conejo. En cambio, el Bicarbonato de sodio que contrarresta los estragos gástricos que produce el salicilato sódico, desde los estudios de Herrera Ramos (17), se sabe que reduce la salicilemia, confirmando, así, las afirmaciones hechas por Delgado Correa y colab. (8), Smull, Wegria y Leland (32). El uso de bicarbonato de sodio sólo serviría para evitar la acidosis por liberación de ácido salicílico a nivel de la mucosa gástrica y favorecer la absorción por regeneración del salicilato por el ion sodio del bicarbonato.

Para conocer la forma en que influyen estos fármacos sobre el salicilato sanguíneo, se han hecho estudios investigando el metabolismo del salicilato sódico. Galimard ha encontrado que éste se fija únicamente en las proteínas, y por dosaje fluorométrico llega a la conclusión que el salicilato se fija en la relación de 1 para las globulinas contra 5 a 7 para las seroalbúminas.

Herrera Ramos y colab. (16), teniendo en cuenta que las sustancias que modifican la salicilemia, actúan cualquiera sea la vía de administración, y que el salicilato de sodio no se metaboliza en el organismo, se propuso buscar la causa de la influencia sobre la salicilemia de la eliminación de la droga, planteando con anterioridad la hipótesis que una menor eliminación se debe a una reducción de la filtración en el glomérulo

o a un aumento en la reabsorción en el túbulo. Determinando el porcentaje de salicilato libre y el que está unido a la fracción no difusible del plasma, encontró que el salicilato libre, por lo tanto activo, en un sujeto que sólo recibe salicilato, es de 32.26 %, no dependiendo de la vía utilizada, pues no hubo diferencias entre los pacientes que lo recibían oral o parenteralmente. Investigando en el perro encontró que la concentración del salicilato sódico era mayor, no dependiendo de la vía utilizada. Indica, como dato interesante, que la sangre recogida de la vena contralateral, después de terminar la inyección intravenosa de salicilato, no contiene diferente concentración de salicilato sódico libre, que en otras regiones del cuerpo. Explica las variaciones de la fracción libre por influencia de las drogas que estudió, afirmando que las hipersalicilemiantes del tipo del ácido para-amino-benzoico y del cloruro de amonio, tienen dos efectos de acción opuesta: aumento de la salicilemia y su mantenimiento y reducción, en cambio, de la fracción libre o activa; balanceados uno y otro, predomina el primero, puesto que los pacientes presentan casi la misma concentración, sea con salicilato sólo o con una dosis menor de salicilato asociada al ácido para-amino-benzoico.

#### TECNICAS PARA INVESTIGAR SALICILEMIA

Las técnicas para determinar salicilemia se basan en la coloración violeta que dan las sales férricas con el ácido salicílico y cuya intensidad se mide por colorimetría. La diferencia entre ellas, está en la manera de aislar el salicilato de sodio de otras sustancias químicas de la sangre que alteran la coloración característica. Pueden agruparse de la siguiente manera:

Por destilación y extracción.

Por extracción.

Por precipitación de proteínas y determinación directa en el filtrado.

**Técnica por destilación y extracción.**— La técnica de Thorburn y Hanzlik (38) extrae el ácido salicílico con alcohol y luego lo destila, determinándolo colorimétricamente con sulfato de fierro y amonio.

**Técnica por extracción.**— La técnica de Herissey (20) usa como líquido extractivo éter acidificado y como reactivo percloruro de fierro. Es poco exacta.

La técnica de Coburn (6) modificada por Brodie, Underfriend y Coburn emplea dicloruro de etileno para extraer el ácido salicílico y como reactivo de coloración Nitrato férrico; hasta hace poco era el método más empleado, pero como el dicloruro de etileno es sustancia costosa y tóxica y según los experimentos de J. Petters da 7 a 18% menos, lo han sustituido los métodos directos.

La técnica de Camponovo (5) extrae con acetona y dosa con percloruro de fierro, obteniendo 95 a 103 % de recuperación. Emplea 1 c. c. de suero y soluciones acuosas como testigo.

La técnica de Herrera Ramos y P. Visca (19) emplea el éter para extraer el ácido salicílico, siendo el percloruro de fierro el reactivo de coloración; tiene el inconveniente que el éter disuelve lípidos y pigmentos, difíciles de eliminar, lo que trae como consecuencia un líquido coloreado y opalescente y la pérdida después de ácido salicílico al evaporar el éter.

La técnica de Gallimard (11) extrae los salicilatos con alcohol y recupera 98 %; es método complejo e inadecuado.

En la técnica de Snell y Snell (33) el líquido extractivo es el éter, obteniéndose una recuperación de 97.3 % como promedio.

En la técnica de Ayala y Bonilla (1) el cloroformo y percloruro de fierro son las sustancias empleadas en la determinación de salicilemia.

**Técnica por precipitación de proteínas y determinación directa en el filtrado.**— En la técnica de Loberg (22) se precipitan las proteínas con alcohol y ácido tricloroacético y se determina el ácido salicílico con la reacción coloreada que produce el cloruro férrico; no es muy exacta porque se pierde ácido salicílico en el filtrado; posteriormente la modificó Litter y col.

En la técnica de Litter y colaboradores (23) el procedimiento consiste en precipitar las proteínas con alcohol y ácido tricloroacético y determinar el ácido salicílico del filtrado con cloruro férrico a un pH conocido, determinándose por colorimetría el color desarrollado. Se usa el colorímetro visual o el fotoeléctrico. Se obtienen recuperaciones de 93 % como promedio.

En la técnica de Ontaneda y Ferloni (26) las proteínas se precipitan con ácido tricloroacético y se determina el ácido salicílico con la reacción de Moir (copulación con la parantrotanilina-diazotada). Es la única técnica que cuantifica los salicilatos como fenoles; se obtienen recuperaciones de 70 a 85 %.

La técnica de F. Velez Orozco y F. Guerra (40) usa como reactivo precipitante el tungstato de sodio y como reactivo de coloración el percloruro de fierro.

**Técnicas directas sin precipitación ni extracción.**— Estas técnicas que fueron ideadas casi al mismo tiempo en el año 1947, tienen el principio fundamental siguiente: Las sales férricas, cloruro o nitrato acidificadas, en presencia de suero o plasma que contiene salicilatos, y sin extraer proteínas o sustancias que interfieran la reacción, dan color pardo al violeta, según la cantidad de ácido salicílico. La intensidad del color se aprecia con el fotocolorímetro, colorímetro o estimativa visual. Peters (31) accidentalmente encontró esta propiedad, cuando vertió una gota de solución de nitrato férrico en el suero de un paciente, tratado con grandes dosis de salicilato. El suero mostró un

fuerte color violeta. Desde entonces, decidió examinar la posibilidad de reemplazar el procedimiento de extracción y de desproteinización, por un método basado en este hallazgo accidental. Examinó primero un gran número de sueros de pacientes que no habían recibido drogas, sin encontrar la reacción coloreada; en cambio, si el paciente había tomado pequeñas cantidades de compuestos salicílicos una hora antes, el color de la reacción aparecía. Probó que la determinación directa del ácido salicílico es muy sensible. Así, empleando 0.5 c.c. de suero no hemolizado y nitrato férrico, cuando el suero contiene más de 4 mg. por ciento de radicales salicílicos, el color que aparece es pardó, en pequeñas concentraciones y violeta en grandes concentraciones. La gama de colores se mide en el colorímetro fotoeléctrico, calibrado siempre previamente, pues Peters encontró curvas de salicemia diferentes con distintos Fotocolorímetros aún de la misma marca, con diferencias apreciables. Comparando esta técnica con la tan usada de Coburn, se ha encontrado cifras de 7 al 18% menores en ésta que en aquella.

La técnica de William Keller (21) emplea los reactivos siguientes:

Nitrato férrico hidratado al 1% en ácido nítrico 0.07 normal.

Nitrato férrico diluído (Reactivo que se prepara diluyendo el reactivo indicado anteriormente en proporción de 5 a 9 con agua).

Acido nítrico: 0.038 normal.

Suero no hemolizado: 1 c.c.

La técnica de Johan Peters (30) también emplea los mismos reactivos:

Nitrato férrico: 5 gr.

Acido nítrico concentrado: 2 c.c.

Agua destilada: 98 c.c.

Disuelve el nitrato férrico en agua y agrega el ácido (el orden de adición de las sustancias es de importancia).

Suero no hemolizado: 0.5 c.c.

La técnica de Blanca A. Mendioroz tiene en cuenta las siguientes consideraciones:

1º.— El salicilato de sodio tiene función de ácido débil, que puede liberarse de sus combinaciones con un ácido fuerte.

2º.— El pH en que se realiza esta liberación, debe solubilizar completamente los prótidos sanguíneos y los complejos coloreados resultantes de la combinación del salicílico con el reactivo.

3º.— Como no existe reactivo específico del ion salicílico, sino reacciones debidas a sus funciones carboxilo, benzoico y oxihidrilo fenólico, que se encuentran también en otros componentes sanguíneos, el reactivo elegido debe dar con estos últimos una reacción que equivalga a una cifra de salicilato, sin importancia clínica.



Con estas nociones, Blanca A. Mendioroz (24) elaboró la siguiente técnica:

En un tubo colorimétrico coloca 0.5 cc. de suero sanguíneo, 9.5 cc. de agua destilada, 0.1 cc. ácido sulfúrico 1|N y 0.3 cc. de cloruro férrico al 0.9%.

Se lleva al fotocolorímetro con filtro de 540 mu de transmisión, contra un blanco ajustado al 100 por ciento, hecho en igual forma, pero sin cloruro férrico.

Las apreciaciones críticas de esta técnica son las siguientes:

Las sales férricas son las que más se emplean como reactivo para determinar salicilemia y de ellas el cloruro férrico resulta la más sensible, práctica y fácilmente dosificable. Se preparan en la proporción de 9 gr. por ciento. Para usar el reactivo se diluye 1 volumen con 9 de agua. Esta solución diluída dura cuatro o cinco días y permite desarrollar completamente el color cuando se coagula con el salicilato, sin que interfiera su propio color.

Debe tenerse en cuenta la intensidad del pH, pues a medida que aumenta la acidez se inhibe la intensidad del color; es necesario emplear una cantidad de ácido que permitiendo la completa solubilidad de las proteínas, de un pH suficientemente intenso que mantenga el color próximo a su máximo; esta cantidad es de 0.1 cc. de ácido sulfúrico 1|N., con lo que se consigue transformar la hemoglobina de los sueros hemolizados en hematina. El ácido clorhídrico es igualmente útil. Como esta transformación se hace en los dos tubos: desconocido y blanco, el color parásito de la hematina no absorbe luz.

Como la capacidad tope del suero amortigua la acidez, si la dilución es inferior a uno en quince, para conseguir que desaparezca completamente esta acción, se utiliza la dilución 1 en 20, con lo cual la misma cantidad de ácido 1|N. produce prácticamente el mismo pH que en una solución acuosa de salicilato, permitiendo así la calibración directa con agua en vez de mezclas de sueros.

Trabajando en las condiciones indicadas se obtiene una coloración límpida y estable, perfectamente adecuada a todas las formas de colorimetría. Alcanza su máximo a los cinco minutos y se mantiene estabilizado por lo menos 30 horas.

Los sueros normales dan con el cloruro férrico una coloración que equivale a un promedio de 2.00 mgr. % de salicilato, oscilando entre 0.20 y 4.00 mgr. %. Los sueros patológicos de diversos enfermos que no toman salicilato, dan cifras que oscilan entre 2.00 y 9.00 mgr. A cada enfermo, antes de darle salicilato de sodio, le extraje 5 cc. de sangre, utilicé 0.5 de suero en un tubo y le agregué 9.5 cc. de agua destilada, más 0.1 cc. ácido sulfúrico 1|N. y 0.3 de cloruro férrico al 0.9%; llevé al fotocolorímetro para ver la transmisión y restarla de la transmisión del suero que contenía salicilato de sodio. Los sue-

ros guardados no sufren alteración apreciable. Los plasmas oxalados también sirven.

Para tener la solución madre se pesa 1 gr. de salicilato de sodio y se diluye en 100 cc. de agua destilada. Esta solución diluída diez veces da una solución de 100 mg. por ciento, que puede usarse para mezclar sueros y hacer recuperaciones. Una nueva dilución al décimo da una solución de 10.0 mg. % o sea 0.1 mg. por c.c. que se usa para la calibración, de la siguiente manera:

En tubos de colorímetro se pone 0, 0.5, 0.2, 0.3, 0.4, 0.6 y 0.8 cc. y se agrega agua para completar a 10 cc. Luego se añade a cada uno 0.1 cc. de ácido sulfúrico 1N y 0.3 cc. de cloruro férrico al 0.9 por ciento.

Se ajusta el tubo N° 1 a 100 por 100 de transmisión. Esta escala contiene 0, 0.005, 0.01, 0.02, 0.03, 0.04, 0.06 y 0.08 mgr. de salicilato por cc. Se lee la transmisión dada por el galvanómetro del fotocolorímetro.

Se puede proceder ahora de tres maneras distintas:

1°.— Sobre papel logarítmico se proyecta en las abscisas las concentraciones por cc. y en las ordenadas las transmisiones.

2°.— Se halla un factor de calibración, por aplicación directa de las transmisiones.

3°.— Se halla un factor de calibración por aplicación directamente proporcional a la luz incidente, según las leyes de Lambert y Beer.

A continuación reuno en un cuadro las diversas técnicas propuestas para determinar salicilemia, permitiendo percibir los fundamentos y detalles del modus operandi.

#### AGRUPACION DE LAS TECNICAS PARA INVESTIGAR SALICILEMIA

Autor de la técnica	Año	Recuperación	Líquido extractivo o de precipitación	Cantidad suero c.c.	Reactivo
Destilac. y extrac.					
Thorburn y Hanzlik	1915		Alcohol	15	(SO <sub>4</sub> ) <sub>3</sub> Fe <sub>2</sub> y NH <sub>4</sub>
Extracción					
Herissey	1922		Eter acid.		Cl <sub>3</sub> Fe
Coburn	1943	94—103%	Biclor. et.	1-2	(NO) <sub>3</sub> Fe
Brodie, Underfiel y Coburn	1944	7—18%	Biclor. et.	1-2	(NO <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> Fe
Camponovo	1945	95—103%	Acetona	1	Cl <sub>3</sub> Fe

Autor de la técnica	Año	Recuperación	Líquido extra- tivo o de precipitación	Cantidad suero c.c.	Reactivo
Herrera Ramos y Visca	1945		Eter	4	Cl <sub>3</sub> Fe
Galimar	1946	98%	Alcohol		
Snell y Snell	1937		Eter		
Ayala y Bonilla	1947		Cloroformo	2	Cl <sub>3</sub> Fe
<b>Precipitación de proteínas y de- terminación di- recta en el filtrado</b>					
Loberg	1926		Alc. y Ac. T.	5	Cl <sub>3</sub> Fe
Litter y colab. (Modificac. ald. Loberg)	1947	97.3%	Alc. Ac. T.	3	Cl <sub>3</sub> Fe
Ontaneda y Feroni	1935	70.9—85.06	Ac. Tricl.		Paranitr anilina.
Vélez y F. Guerra	1946				
<b>Sin precipitación ni extracción</b>					
Keller	1947		Tungst. Sod.	1	Cl <sub>3</sub> Fe
Petters	1947			0.5	(NO <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> Fe
Mendioroz Blanca	1949			0.5	Cl <sub>3</sub> Fe

#### INVESTIGACIONES EFECTUADAS E INTERPRETACION DE LOS RESULTADOS

He estudiado la salicilemia, después de administrar por vía oral e intravenosa con dosis única, 1 gr. de Salicilato de sodio en diversos estados patológicos.

Usando la técnica de Blanca A. Mendioroz (1947) he efectuado en 12 sujetos enfermos, cuarentiocho determinaciones de salicilemia, repartidas en la forma siguiente:

En 5 reumáticos: veinte determinaciones de salicilemia, administrando salicilato de sodio 10 veces por vía bucal y 10 por vía endovenosa.

En 5 pleuríticos: 20 determinaciones después de administrar salicilato sódico en 10 veces por vía bucal y en 10 por vía endovenosa.

En 2 con psoriasis: 8 determinaciones después de administrar salicilato sódico, 4 veces por vía bucal y 4 por vía endovenosa.

En todos los casos se realizaron las determinaciones a 1½ y a las 3 horas después de administrada la droga. Según Herrera Ramos (17) y colaboradores, el máximo de absorción por vía bucal se obtiene entre 1 y 3 horas y por vía endovenosa a los pocos minutos de inyectado el fármaco.

La dosis empleada fué de 1 gr. de salicilato de sodio como dosis única en todos los casos, tanto por vía bucal como por vía endovenosa, con el propósito de comparar la concentración, según la vía diferente de administración.

Los sueros empleados procedían de enfermos del "Hospital Obrero" de Lima, que recibían medicación salicílica.

La calibración del aparato se efectuó de acuerdo a las indicaciones de la técnica.

Los resultados de la investigación se consignan enseguida, agrupando a los enfermos según la dolencia: Pleuresía, Reumatismo y Psoriasis.

#### PLEURESIA

Caso	Nombre	Salicilemia: mg. x 100 cc. de suero después de administrar 1 gr. de salicilato de sodio			
		Vía intravenosa		Vía bucal	
		1 y 1½h.	3 horas	1 y 1½h.	3 horas
1	J.R.	9.59	6.39	1.83	3.65
2	J.Q.	9.50	6.76	2.19	4.02
3	M.Z.	10.05	7.12	1.50	3.65
4	T.V.	9.50	6.76	1.82	3.74
5	C.M.	9.14	7.03	1.70	4.38
Promedio		9.556	6.812	1.805	3.888
Desv. stand.		0.04	0.06	0.14	0.23

#### REUMATISMO

Caso	Nombre	1 y 1½h.	3 horas	1 y 1½h.	3 horas
1	P.A.	9.04	5.39	1.37	3.83
2	J.T.	9.04	4.47	1.64	3.47
3	S.L.	11.42	6.39	4.47	6.21
4	J.C.	8.31	2.83	1.46	2.83
5	O.H.	8.22	3.83	1.91	2.83
Promedio		9.206	4.582	2.17	3.834
Desv. stand.		1.23	1.24	1.15	5.78

## PSORIASIS

Salicilemia: mg. x 100 cc. de suero después de administrar 1 gr. de salicilato de sodio					
Vía intravenosa			Vía bucal		
Caso	Nombre	1 y 1/2h.	3 horas	1 y 1/2h.	3 horas
1	L.R.	13.25	11.88	0.91	2.74
2	V.S.	11.79	9.96	0.82	2.85
Promedio		12.52	10.92	0.865	2.795
Dev. stand.		6.46	5.63	0.13	0.27

## PROMEDIO DE LAS DETERMINACIONES

Salicilemia: mg. x 100 cc. de suero después de administrar 1 gr. de salicilato de sodio				
Vía intravenosa		Vía bucal		
Enfermedad	1 y 1/2h.	3 horas	1 y 1/2h.	3 horas
Reumatismo	9.206	4.562	2.17	3.834
Pleuresía	9.556	6.812	1.805	3.888
Psoriasis	12.52	10.92	0.865	2.795

En los casos de pleuresía, la salicilemia a 1 y 1/2 hora y a 3 horas, ofrece variaciones individuales y según la vía administrada; por vía endovenosa a 1 y 1/2 hora hay entre 9.14 y 10.5 mg. por 100 cc. de suero, disminuyendo a las 3 horas 30%, más o menos; por vía bucal la salicilemia fué a 1 y 1/2 hora de 1.50 a 2.19 mg. por 100 cc. de suero, aumentando a las 3 horas al doble y algo más.

En los casos de reumatismo, la salicilemia ofrece variaciones considerables, según que se emplee la vía endovenosa y bucal; a 1 y 1/2 hora después de administrar salicilato de sodio por vía parenteral, la salicilemia fué de 8.22 a 11.42 mg. por 100 cc. de suero; a 3 horas de salicilemia se redujo a cifras comprendidas entre 2.83 y 6.39, como cifras extremas; cuando se empleó la vía enteral, la salicilemia fué entre 1.37 a 4.47 mg. por 100 cc. de suero, aumentando a las 3 horas, hasta alcanzar como cifras extremas de 2.83 a 6.21 mg. por 100 c.c. de suero.

En psoriasis, la salicilemia después de administrar salicilato sódico por vía endovenosa es considerable a 1 y 1/2 hora, para decrecer poco a las 3 horas; en cambio, después de la administración por vía bucal la salicilemia fué muy escasa, manteniéndose en límites reducidos a las 3 horas.

Los resultados pueden interpretarse teniendo presente los procesos morbosos en los cuales se administró salicilato sódico. En Pleuresia, la salicilemia que se comprueba después de saliciloterapia endovenosa, disminuye de 1 y 1/2 a 3 horas, porque en parte se elimina y en parte se localiza en las pleuras y en el líquido que contienen como consecuencia del proceso morbozo; cuando se administra el salicilato sódico por vía bucal, la salicilemia aumenta entre 1 y 1/2 a 3 horas, porque es el tiempo necesario para absorción del medicamento. En Reumatismo, después de saliciloterapia endovenosa, la salicilemia disminuye de 1 y 1/2 a 3 horas, en mayor proporción que en los pleuríticos, posiblemente porque el salicilato de sodio se fija en el sitio de las lesiones reumáticas y porque otra porción comienza a eliminarse; en cambio, cuando se administra el remedio por vía gástrica, la salicilemia aumenta de 1 y 1/2 a 3 horas, alcanzando concentraciones satisfactorias, mayores que en los enfermos con pleuresía, lo que puede interpretarse como que, en éstos pacientes, la retención del medicamento obedece al proceso farmacodinámico en esta enfermedad. En la Psoriasis, por último, la salicilemia es considerable cuando el salicilato de sodio se administra por vía endovenosa y se mantiene entre 1 y 1/2 a 3 horas después de la inyección; en cambio, cuando se administra el salicilato de sodio por vía enteral, la salicilemia es muy reducida, tanto a 1 y 1/2 y 3 horas después de la administración, lo que puede interpretarse como que la eliminación es rápida por no haber lugar de retención medicamentosa.

### CONCLUSIONES

1a.— Se estudia la concentración de salicilato de sodio en la sangre, relacionándola con su actividad farmacodinámica.

a.— Se da a conocer el resultado de 48 determinaciones de salicilemia en pleuresía, reumatismo y psoriasis, después de administrar salicilato de sodio, por vía oral y endovenosa. Las investigaciones se hicieron 1 y 1/2 hora y 3 horas después de administrar la sustancia farmacológica, siguiendo la técnica de Blanca A. Mendioroz, de Montevideo.

3a.— Los resultados fueron los siguientes:

a).— Empleando la vía intravenosa, la salicilemia es considerable después de 1 y 1/2 hora, para disminuir a las 3 horas, tanto en enfermos con Pleuresía, Reumatismo y Psoriasis, aunque en esta última enfermedad la disminución no es tan considerable como en las dos primeras.

b).— Empleando la vía bucal para administrar salicilato sódico con el doble de dosis de bicarbonato, se comprobó en Pleuresía, Reumatismo y Psoriasis, que la salicilemia presenta variaciones. Así, a 1 y 1/2 hora después, en Pleuresía es de 1.50



a 2.19 mg. por 100 cc. de suero y 3.65 a 4.02 mg. a las 3 horas; en Reumatismo a idénticos períodos de tiempo fué de 1.37 a 4.47 mg. y 2.83 a 6.21 mg. respectivamente; en Psoriasis fué de 0.82 a 0.91 y 2.74 a 2.85 mg. por 100 cc. de suero.

#### BIBLIOGRAFIA

1.— Ayala Bonilla W.: Métodos clínicos para dosificar ácido salicílico en sangre.— “Boletín de la Liga Uruguaya contra el Reumatismo”.— Vol. 2.— Pág. 89.— Montevideo 1947.

2.— Brodie B., Underfriend S. and Coburn A. F.: The determination of Salicylic acid in plasma.— “Journal Pharmacology and Experimental Therapeutic”.— Vol. 80.— Pág. 14.— Baltimore 1944.

3.— Bullrich R. A.: Reumatismo de Bouillaud y medicación intensiva (Nueva técnica personal).— “Boletín de la Academia Nacional de Medicina”.— Vol. 38.— Buenos Aires 1936.

4.— Castellanos A., Montero René y García Otto: Importancia de la salicilemia en el tratamiento del reumatismo del niño.— “Revista Cubana de Laboratorio Clínico”.— Vol. 1.— Pág. 14.— La Habana 1947.

5.— Camponovo Pedro B.: Método para la determinación de salicilatos en sangre (Salicilemia).— “Revista de la Sociedad Argentina de Biología”.— Vol. 21.— Pág. 309.— Buenos Aires 1945.

6.— Coburn A. F.: Salicylate therapy in rheumatic fever. A rational technic.— “Bulletin of Jhon Hopkins Hospital”.— Vol. 73.— Pág. 435.— Baltimore 1943.

7.— Danielopoulo D.: Traitement du rhumatisme poli-articulaire aigue par doses massives du salicylate de sodium.— “La Presse Medicale”.— Vol. 31.— Pág. 82.— Paris 1923.

8.— Delgado Correa B., Ayala Bonilla W. y Pisano A.: Saliciloterapia y salicilemia.— “Boletín de la Liga Uruguaya contra el Reumatismo”.— Vol. 2.— Pág. 87.— Montevideo 1947.

9.— Durel et Laroux: Sur un nouveau vehicule-retard pour les médicaments.— “Gazette Medicale de France”.— No. 6.— Pág. 151.— Paris 1946.

10.— Dry T. J., Butt R. y Srheifley Ch.: “Proceedings of the Staff Meeting of Mayo Clinic”.— Vol. 21.— Pág. 24.— Rochester 1946.

11.— Gallimard J. E.: Metabolisme du Salicylate de sodium. IV Microdosages Cliniques.— “Bulletin de la Societé de Chimie Biologique”.— Vol. 28.— Pág. 153.— Paris 1946.

12.— Gallimard J. E.: Metabolisme du Salicylate de Sodium. V Efect du salicylate sur la production et l'excretion l'acide urique.— “Bulletin de la Societé de Chimie Biologique”.— Vol. 28.— Pág. 154.— Paris 1946.

13.— Gallimard J. E.: Metabolisme du Salicylate de Sodium. VII Variations physiologique de l'absorption serique du salicylate de sodium. Consequences therapeutiques.— “Bulletin de la Societé de Chimie Biologique”.— Vol. 32.— Pág. 143.— Paris 1950.

14.— Gallimard J. E.: Metabolisme du salicylate de Sodium. VIII. Elements seriques sur les quels s'adsorbe le salicylate.— "Bulletin de la Société de Chimie Biologique".— Vol. 32.— Pág. 151.— París 1950.

15.— Goodman I. y Gilman Alfredo: Bases farmacológicas de la Terapéutica.— Vol. 1.— Pág. 247-259.— México D. F. 1945.

16.— Herrera Ramos F., Segundo J. P., Balea E.: Curva de salicilemia luego de una dosis única de salicilato de Sodio e influencia del ácido para-amino-benzoico.— "Archivos de la Sociedad de Biología de Montevideo".— Vol. 18.— Pág. 1.— Montevideo 1951.

17.— Herrera Ramos F., Segundo L. P., Balea E.: Acción del Bicarbonato de Sodio sobre la curva de salicilemia que sigue a la ingestión de una dosis oral de salicilato de sodio.— "Archivos de la Sociedad de Biología de Montevideo".— Vol. 18.— Pág. 6.— Montevideo 1951.

18.— Herrera Ramos F., Segundo J. O., Balea E.: Acción del Cloruro de amonio sobre la curva de salicilemia que sigue a la ingestión de una dosis oral de salicilato de sodio.— "Archivos de la Sociedad de Biología de Montevideo".— Vol. 18.— Pág. 10.— Montevideo 1951.

19.— Herrera Ramos F. y Pedro Visca: La Salicilemia en la conducción de la terapéutica salicilada.— "Boletín de la Liga Uruguaya contra el Reumatismo".— Vol. I.— Pág. 42.— Montevideo 1946.

20.— Herissey H.: Technique de recherche de l'acide salicylique dans le serum sanguin et d'una facon generale dans ls diversés liquides de l'organisme.— "Comptes Rendus de la Société de Biologie".— Vol. 87.— Pág. 333.— París 1922.

21.— Keller William: A rapid method for the determination of salicylates in serum or plasma.— "American Journal of Clinical Pathology".— Vol. 17.— Pág. 415.— Baltimore 1947.

22.— Loberg K.: Eine Klwische Methode zur quantitativen Bestimmung von Salicylsäure in Blutserum and Liqueur cerebrospinales.— "Biochemische Zeitschrift".— Vol. 170.— Pág. 173.— Berlín 1926.

23.— Litter Manuel; Litter Dora de y Ruiz Moreno Anibal: Estudios sobre salicilemia: I.— Método II.— Curvas obtenidas por ingestión de dosis únicas. III.— Curvas obtenidas por ingestión de dosis sucesivas de salicilato de sodio.— "Boletín de la Liga Argentina contra el reumatismo".— Vol. 10.— Pág. 99.— Buenos Aires 1947.

24.— Mendioroz Blanca A.: Técnica rápida para dosar salicilemia.— "Archivos uruguayos de medicina, cirugía y especialidades".— Vol. 35.— Pág. 147.— Montevideo 1949.

25.— Monceaux R. H.: Les accidents sanguins du salicylate de sodium. Leur traitement preventive et curative par l'association vitaminique K.— "Bruxelles Medical".— Vol. 28.— Pág. 2120.— Bruxelles 1948.

26.— Ontaneda Luis E., y Ferloni Angel: Un método de interés clínico para el dosaje de salicilatos en los líquidos del organismo.— "Revista de la Sociedad Argentina de Biología".— Vol. 2.— Pág. 474.— Buenos Aires 1935.

27.— Ontaneda L. E., Arribay Molina M. A.: Resultado del ensayo del tratamiento del reumatismo articular por medio de soluciones diluidas de altas dosis de salicilato administradas gota a gota por vía endovenosa (por fleboclisis).— "El Día Médico".— Vol. 6.— Pág. 603.— Buenos Aires 1934.

- 28.— Pascualini R. Q.: El tratamiento de la fiebre reumática, una larga experiencia y una hipótesis personal.— "La Prensa Médica Argentina".— Vol. 37.— Pág. 757.— Buenos Aires 1950.
- 29.— Pollerat J., Maral R. et Mlle. Murat: Les applications du subtosan-retard.— "Journal de Medecine de Lyon".— Vol. 28.— Pág. 641.— Lyon 1947.
- 30.— Peters T. Johan: The determination of serum salicyl level during treatment with salicyl drugs.— "New Orleans Medical and Surgical Journal".— Vol. 100.— Pág. 1.— New Orleans 1947.
- 31.— Ruiz Moreno A., Litter Manuel y Litter Dora S. de: Estudios sobre concentración de salicilatos en sangre. II Curvas obtenidas por ingestión de dosis únicas de salicilato de sodio y modificación por drogas.— "Revista de la Asociación Médica Argentina".— Vol. 64.— Pág. 68.— Buenos Aires 1950.
- 32.— Smull K. y Col.: Effect of sodium bicarbonate on salicyl level.— "The Journal of the American Medical Association".— Vol. 125.— Pág. 1173.— Chicago 1943.
- 33.— Snell and Snell: Colorimetric Methods of Analysis.— Vol. II.— Pág. 166.— 1937.
- 34.— Segundo J. P., Blumenfeld L., Herrera Ramos F.: Repartición del Salicilato de sodio en el plasma.— "Archivos de la Sociedad de Biología de Montevideo".— Vol. 18.— Pág. 14.— Montevideo 1951.
- 35.— Tarnopolsky S.: Salicilato de sodio endovenoso, gota a gota. Prioridad argentina del método. Sus posibilidades prácticas.— "Revista Argentina de Reumatología".— Vol. 12.— Pág. 76.— Buenos Aires 1947.
- 36.— Tayeu F. et Neuzil E.: Acción du salicylate de sodium sur le sérum sanguin in vitro et in vivo.— "Comptes Rendus des Seances de la Societé de Biologie".— Vol. 116.— Pág. 79.— Paris 1951.
- 37.— Tejero Cornejo María C.: Influencia del ácido paraminobenzoico en la salicilemia experimental del conejo. —"La Crónica Médica".— Vol. 65.— Pág. 74.— Lima 1948.
- 38.— Thourburn T. W. and Hanzlik P. J.: The Salicylates: II Methods for the quantitative recovery of salicyl from urine and other fluids.— "Journal Biological Chemistry".— Vol. 23.— Pág. 163.— Baltimore 1915.
- 39.— Valera Odiaga María Angélica: Variaciones de la salicilemia experimental del conejo por la Hialuronidasa.— "La Crónica Médica".— Vol. 71.— Pág. 20.— Lima 1951.
- 40.— Velez Orozco F. y Guerra F.: Técnica para dosar salicilemia.— "Archivos del Instituto de Cardiología de México".— Vol. 16.— Pág. 131.— México 1946.
- 41.— Vizcaíno Mario: Terapéutica por salicilatos.— "La Prensa Médica Mexicana".— Vol. 12.— Pág. 51.— México D. F. 1947.