6.3

La Crónica Médica

APARTADO POSTAL 2563 LIMA - PERU

Universidad Nac. May. de San Marcos
INGRESADO EN
- 1 SET. 1960
BIBLIOTECA CENTRAL
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 QUIÑONES — HUMBERTO PORTILLO
JOSE B. JIMENEZ CAMACHO
GUILLERMO KUON CABELLO

Año 73.- Núm. 1115 Mayo 1956

SUMARIO

Antibióticos y coagulación de la sangre. por la Srta. Irma Cardich Prado.

Introducción, pág. 81
Influencia de los antibióticos sobre la coagulación sanguínea, pág. 83
Investigaciones efectuadas e interpretación de los resultados, pág. 85
Conclusiones, pág. 92

Acción de la cocaína sobre la colesterolemia del conejo, por el Sr. Alfredo Yori Alvarez, pág. 95

Prensa médica.— Crío y macroglobulinemia, por I. R. Mackay, pág. 101

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

¡Ultima novedad!

STRESSCAPS*

Fórmula vitamínica contra la fatiga

Se indica cuando la fatiga fisiológica acarrea en los tejidos agotamiento extremo del ácido ascórbico y las vitaminas del complejo B, incluso en caso de:

- *Dolencias gastrointestinales*
- *Enfermedades contagiosas graves*
- *Infecciones también graves*
- *Debilidad postoperatoria*
- *Como secuela de fracturas y otros traumas mayores*

ENVASES: frascos de 30 y 100 cápsulas.

fórmula: Cada cápsula contiene:

Mononitrato de tiamina (Vitamina B_1)	10 mg (1.000% del RMD†)
Riboflavina (Vitamina B_2)	10 mg (500% del RMD)
Niacinamida	100 mg
Acido ascórbico (Vitamina C)	300 mg (1.000% del RMD)
Clorhidrato de piridoxina (Vitamina B_6)	2 mg
Vitamina B_{12}	4 microgramos
según se presenta en los extractos concentrados de la fermentación estreptomicética	
Acido fólico	1,5 mg
Pantotenato de calcio	20 mg
Vitamina K (menadiona)	2 mg

†Requisito mínimo diario

*Marca de fábrica

Lederle Laboratories Division • Cyanamid Inter-American Corporation • 49 W. 49th St., N.Y. 20, N.Y.

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.

Antibióticos y coagulación en la sangre

Por la Srta. IRMA CARDICH PRADO

Desde que Moldawski y colaboradores refirieron, en 1945, que después de la penicilinoterapia disminuye el tiempo de coagulación y sangría, la investigación se ha orientado hacia el estudio del posible aumento de los fenómenos trombóticos por acción de la Penicilina y otros antibióticos.

A. Oschner ha descrito mayor incidencia de casos fatales de embolia pulmonar como resultado de aumento de la coagulabilidad sanguínea, por administrar antibióticos a los enfermos hospitalizados, refiriendo en apoyo de su opinión, algunos experimentos que demuestran que los antibióticos acortan el tiempo de coagulación en el hombre y animales de experimentación.

Apesar de esta voz de alarma la prescripción de los antibióticos, no ha sufrido merma alguna; al contrario, su uso ha aumentado decididamente y es probable que aún el mismo Oschner y colaboradores no los hayan restringido en sus pacientes. Las muertes por trombosis y embolia se observan actualmente, pero, según otros observadores, serían menos frecuentes que en la época anterior a los antibióticos.

La evidencia que la administración de antibióticos es la causa de trombosis y embolia, solo se prueba en los pocos casos en que se producen trombosis venosas locales por inyecciones intravenosas de las drogas y estas trombosis son raras veces la causa de embolia fatal.

Hemos estudiado el influjo de la Penicilina, Estreptomicina, Aureomicina, Cloromicetina y Terramicina sobre la coagulación sanguínea en pacientes que padecían de diferentes enfermedades y que fueron sometidos a tratamiento con dichos antibióticos. El trabajo se llevó a cabo en el Laboratorio del Pabellón 4 del Hospital "Arzobispo Loayza" y consta de las siguientes partes: En la primera doy a conocer las concepciones actuales de la influencia que ejercen los antibióticos sobre el tiempo de coagulación sanguínea; en la segunda, expongo las investigacio-

Este trabajo terminó de redactarse en Diciembre de 1952.

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

nes efectuadas; y por último un conjunto de conclusiones sintetizan el trabajo, indicando luego la bibliografía consultada.

Sugirió esta investigación el catedrático de Farmacología y Posología de la Facultad de Farmacia y Bioquímica, Dr. Carlos A. Bambarén, quien en todo momento me alentó con su entusiasmo y trató que los experimentos se efectuasen en forma adecuada; por este motivo le presento mis agradecimientos; igualmente agradezco al Dr. Juan Angulo Bar por las facilidades que me prestó, para que pudiese llevarlo a cabo.,

INFLUENCIA DE LOS ANTIBIOTICOS SOBRE LA COAGULACION SANGUINEA

Entre los efectos más importantes de los antibióticos, fuera de la bacteriostásis, se menciona la acción sobre la coagulación de la sangre.

Como el mecanismo de la coagulación de la sangre no está todavía bien establecido, se explica que existan opiniones divergentes en relación a la influencia de los antibióticos sobre este fenómeno.

Las publicaliones acerca de dichos efectos las revisaron Seegeers y Oschner (25) en 1952; este autor hace notar que son contradictorios los hallazgos al respecto. Señala que "in vivo" la Penicilina no provoca cambios apreciables en la coagulación sanguínea cuando se la usa en dosis razonables y que "in vitro", no produce alteración a concentraciones de 500 unidades por centímetro cúbico, pero con 3,000 unidades por centímetro cúbico se observa retardo en la formación y retracción del coágulo. Baratta y Mari (2), atribuyen a Menghini haber comprobado que el plasma oxaltado o heparinizado retarda su coagulación desde la adición de 50 unidades de Penicilina.

León F. Moldawsky, William Hasselbrook y Charles Cateno (22) han observado en estudios sobre concentración penicilínica, tanto en casos en que se administra por vía oral o intramuscular, empleando el método de Lee-White, que minutos después de la administración había gran aumento en la coagulación, o dicho en otra forma, que el tiempo de dicha coagulación se acortaba. Aveces era tan marcado este fenómeno que la coagulación ocurría en la jeringa antes que la sangre pudiera ser expelida de ella. Observaron, además, una leve disminución del tiempo de sangría en los mismos pacientes.

Lewitus y Aschirelli (15), afirman que 94% de los pacientes que reciben Penicilina presentan disminución de la concentración protrombínica de la sangre, que llega a 50 o 60% de lo normal. Esta disminución protrombínica puede corregirse con inyecciones de Vitamina K (34). Para estos autores el efecto de la Penicilina es análogo a lo que ocurre con las sulfamidas.

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

John Popham (27), en el trigésimo Congreso de la "International Society of Surgery", cita a Alton Oschner, quien sostiene que el aumento del tromboembolismo y el incremento del número de casos fatales se debe probablemente al aumento de la coagulabilidad de la sangre, producida por los antibióticos al igual que la Aureomicina, administrada a pacientes y animales por vía oral.

Champ Bennet Clarck, citado por Perrin Long (16), declara que la más grande causa de muertes postoperatorias son los antibióticos porque disminuyen el tiempo de coagulabilidad. de la sangre.

Baratta y Mari (2 y 3), que han estudiado el tema, consideran el método de Lee-White como insuficiente para captar variaciones finas del tiempo de coagulabilidad, recomendando en cambio, el test de Waught-Rudick (2) que consiste en una prueba de tolerancia heparínica. Trabajando "in vitro", por medio de este método encuentran que dicha tolerancia está disminuída en la sangre de los pacientes que fueron sometidos a tratamiento con Penicilina, aumentando en los mismos después de la administración de sustancias antiheparínicas, como el azul de toluidina. Con estos hallazgos concluyen que la Penicilina alarga el tiempo de coagulación por activar posiblemente la producción de heparina.

Sivia Muñoz Hein (23), de Concepción (Chile), trabajando "in vitro" sobre plasma oxalatado y recalcificado, ha demostrado que la solución de Penicilina (500 unidades por 0.1 c. c.) en solución de cloruro de sodio al 9% tiene acción aceleradora de la coagulación, porque la solución de Penicilina acelera discretamente la coagulación del plasma oxalatado; por lo que supone que su acción sea semejante a la de la tromboplastina diluída, aunque no en forma idéntica. Al calentar a ambas, encuentra mayor pérdida de actividad en la Penicilina, que en solución tendría la propiedad de una tromboplastina diluída. Inversamente Giorgio Menghini (21), halla que la Penicilina tiene acción anticoagulante "in vitro", posiblemente debido a una acción antifibrinógena.

José Rodríguez Alvarez (31), de Santiago por otro lado, demuestra que la Penicilina "in vitro" no modifica el tiempo de protrombina, ni de coagulación.

Fleming y Fish (7), sostienen que la Penicilina aumenta el tiempo de coagulación de la sangre "in vitro" y retarda la retracción del coágulo; en cambio Lewis (14), no ha encontrado "in vivo" ni "in vitro" efectos de este antibiótico sobre la coagulación de la sangre, concentración de protrombina y tiempo de sangría, trabajando tanto en sujetos normales como en hemofílicos.

Kristenson Anders (12), empleando un nuevo método descrito en detalle en el "Proceeding of the First International Congress of Internal Medicine" investigó en pacientes tuberculo-

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

sos la influencia que el Acido paraminosalicílico, Estreptomicina, Conteben y Penicilina ejercen sobre la coagulación, sin encontrar variación alguna.

Perrin Long (16), sostiene que los antibióticos aumentan la tendencia al tromboembolismo.

Con respecto a la Aureomicina, Seegers (32), indica que algunos autores describen acortamiento y otros alargamiento del tiempo de coagulación, pero en general se admite que no hay alteraciones significativas en los tiempos de coagulación, sangría y protrombina. Los efectos de la Cloromicetina y Terramicina son igualmente discordantes. Varios autores, empleando Aureomicina y Terramicina, en el preoperatorio de diversos pacientes, encontraron aumento en el tiempo de coagulación de la sangre, sin mostrar variación significativa en el porcentaje de protrombina (34).

Lasser (13), estudiando los efectos de la Aureomicina en dosis simples y tratamientos prolongados, observa que el tiempo de coagulación con el test de tolerancia a la heparina, no ofrecía variación, no presentando ninguno de sus pacientes episodios tromboembólicos durante la investigación.

David Macht y Robert Farkas (18 y 19), realizaron experimentos en conejos y gatos, (que no recibieron medicamentos con anterioridad), a los que administraron Aureomicina por vía oral en distintas dosis, encontrando disminución del tiempo de coagulación a la hora, siguiendo progresivamente a 1 y ½ y 3 horas. Estos resultados fueron hallados más o menos en razón a la dosis (a más dosis, mayor disminución); posteriormente, trabajando en seres humanos, encontraron que el tiempo normal de coagulación de 8 minutos fué acortado a 5, después de administrar la segunda cápsula.

Mas tarde Harned (9) y colaboradores, en experimentos con perros, demostraron que la Aureomicina no produce modificaciones de importancia en el tiempo de coagulación. Esto mismo afirma Ross (30) y sus colaboradores en pacientes, porque no encuentran aumento del tromboembolismo en estos, con el uso de esta sustancia farmacológica.

Burton Waisbren y David Glick (34), administraron una o dos cápsulas de 250 miligramos de Aureomicina a catorce pacientes a quienes tomaron el tiempo de coagulación antes y después de 20 y 45 minutos de la administración, comprobando que en todos los pacientes se acortaba el tiempo de coagulación, disminuyendo en unos casos de 12 a 8 minutos, lo que ocurrió en un grupo de control sin medicamentos. Sugieren estos autores que el mecanismo por el cual la Aureomicina acorta el tiempo de coagulación es por una acción antiheparínica. Tmbién opinan que la Penicilina y la Estreptomicina producen acortamiento del tiempo de coagulación. Con respecto a la Estreptomicina afirma Nassi (24), que tanto "in vivo" como "in vitro" prolonga el tiempo de coagulación de la sangre.

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

Pier María Casassa (4), trabajando con antibióticos sobre la coagulación sanguínea, encontró que la acción no era igual para todos los antibióticos; la Penicilina y la Estreptomicina tendrían una evidente acción aceleradora del proceso de la coagulabilidad; el Cloramfenicol, una débil acción, que sería nula para la Terramicina y dudosa para la Aureomicina.

Marco Antonio Patrón (26), estudia en Lima, los efectos de la Aureomicina y Cloromicetina administradas por vía bucal, sobre el tiempo de protrombina, tiempo de coagulación y tiempo de sangría, en sujetos aparentemente sanos, demostrando que la Aureomicina y Cloromicetina en dosis terapéutica aumenta el tiempo de protrombina, en relación directa a la dosis empleada; sobre el tiempo de coagulación, afirma, que en los mismos casos ofrece pequeñas alteraciones dentro de lo normal; pero no llega a ninguna conclusión respecto al mecanismo de estas alteraciones.

Por último, Matcht (18) afirma que la Penicilina, Estreptomicina y Aureomicina tienen acción tromboplástica definida, que se traduce por un acortamiento del tiempo de coagulación después de administrar estas drogas. Acepta, que la Cloromicetina tiene acción tromboplástica débil, siendo aún menor la acción tromboplástica de la Terramicina.

INVESTIGACIONES EFECTUADAS E INTERPRETACION DE LOS RESULTADOS

La investigación se realizó en personas sanas y enfermas. No se tomó en cuenta en los sanos la alimentación. Los enfermos estaban alojados en el Hospital "Arzobispo Loayza" y no se ha considerado el proceso morboso que padecían.

Los antibióticos empleados y las dosis fueron las siguientes:

Penicilina, aplicada por vía intramuscular, en dosis por persona de 100,000 unidades cada cuatro horas, en solución acuosa, siendo en total cuatro las inyecciones aplicadas o sea 400,000 unidades.

Entreptomicina, también administrada por vía intramuscular, en dosis de 0.50 gramos cada 12 horas, o sea en un total de 1 gramo por persona.

Aureomicina, Cloromicetina y Terramicina, adminitradas por vía oral, en cápsulas de 250 miligramos cada seis horas, siendo el total 1 gramo por persona.

La técnica seguida para apreciar el tiempo de la coagulación de la sangre fué la del tubo capilar, método de Sabrazés (citado por Kolmer) (11), considerado más exacto que el de la lámina, ya que sobre aquél influyen en menos grado los agentes externos.

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

El método del tubo capilar, requiere tener un tallo de vidrio de 1.5 milímetros de diámetro y de 3 a 5 centímetros de longitud. Se tomó sangre venosa con la cual se llenaba dicho tubo por capilaridad; se anota la hora; después de un intervalo de 3 minutos se rompe cada medio minuto, de modo que los extremos rotos queden en contacto, entonces se separan estos extremos muy despacio y se observa si los hilos de fibrina se extienden de uno a otro. Cuando se vea que los filamentos se extienden a una distancia de 5 milímetros o más, se anota la hora.

El tiempo comprendido entre el momento de llenar el tubo y el de la aparición de los hilos de fibrina, representa el tiempo de coagulación. La cifra normal varía entre 4 y 8 minutos, con una media aproximada de 6.

Aunque la técnica original recomienda que la sangre sea por puntura del dedo. nosotros hemos usado sangre obtenida por puntura venosa, porque con esta modificación conseguimos que en los resultados no influyan los líquidos tisulares que necesariamente alteran dichos resultados, cuando no se toma la sangre por la técnica original.

También hemos utilizado el método de la lámina y para ello se coloca una gota de sangre sobre un porta-objetos, limpio y seco, las gotas deben ser de cuatro a cinco milímetros de diámetro aproximadamente. Se anota la hora.

El intervalo de tiempo comprendido entre el momento de colocar la gota en la lámina y el de la aparición de los hilos de fibrina, representa el tiempo de coagulación. El tiempo normal varía de 2 a 8 minutos.

Se tomó 20 personas por cada antibiótico.

Se comenzó el experimento, determinando primero el tiempo de coagulación en la mañana, antes de administrar el antibiótico, tomándose este tiempo como basal, e inmediatamente se le administró la droga, constituyendo esta la primera dosis.

Después de dos horas de aplicado el antibiótico se volvió a tomar el tiempo de coagulación. El tercer tiempo fué tomado después de 2 horas de la segunda dosis o sea a las 8 horas de la primera.

El cuarto tiempo se determinó a las 24 horas, después de la primera dosis y la quinta y última determinación se hizo después de 30 horas de la primera.

Este procedimiento fué el seguido para los tres antibióticos administrados por vía oral o sea: Aureomicina, Cloromicetina y Terramicina.

En cambio, para la Estreptomicina y Penicilina sólo se hizo cuatro determinaciones.

Para la Penicilina, el primer tiempo basal, fué sin droga; el segundo a 1 y ½ después del antibiótico; el tercero a 1 y ½ también, después de la segunda dosis, 9 y ½ horas después de la primera dosis y por último, la cuarta determinación a 24 horas de la primera.

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

Para la Estreptomicina, también se hizo cuatro determinaciones: la basal, luego 2 horas después del antibiótico, que fué la segunda determinación, a las 8 horas la tercera y por último la cuarta a las 24 horas, después de la primera dosis.

Resumiendo, las determinaciones se realizaron en el siguiente orden:

Penicilina: 1.30 hs., 9.30 hs. y 24 hs. después de la primera dosis.

Estreptomicina: 2 hs., 8 hs., y 24 hs., después de la primera dosis.

Aureomicina, Cloromicetina y Terramicin: 2 hs., 8 hs., 24 hs. y 30 hs. después de la primera dosis.

NOTA.— En personas normales la determinación del tiempo de coagulación, sólo se hizo en tres veces, con una diferencia de 2 y 8 horas, para observar las oscilaciones de la coagulación en las distintas horas del día, sin administrar droga alguna. Estas cifras sirven de comparación con las obtenidas en pacientes que recibieron antibióticos.

Van enseguida los protocolos de la investigación.

VARIACIONES DE LA COAGULACION A DIVERSAS HORAS DEL DIA EN SUJETOS APARENTEMENTE SANOS, SIN ADMINISTRAR ANTIBIOTICO

Casos	Tiempo de coagulación		
	Inicial	8 Hs.	8 Hs.
1	3'	5'45"	6'
2	4'15"	6'	5'30"
3	6'30"	5'30"	6'30"
4	3'45"	6'	5'30"
5	6'30"	6'	6'30"
6	6'	5'15"	5'15"
7	4'	3'30"	4'
8	4'	4'15"	6'
9	4'30"	4'30"	6'
10	5'30"	4'30"	4'15"
Promedios	4'48"	5'7"	5'33"

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

VARIACIONES DE LA COAGULACION DE LA SANGRE A DIVERSAS HORAS DEL DIA EN SUJETOS ENFERMOS TRATADOS CON PENICILINA 100,000 U. I. C/4 Hs. TOTAL: 400,000 U. I.

Casos	Tiempo de Coagulación			
	Sin antibiótico	Con antibiótico a 1½ hs. de 1a. dosis.	Con antibiótico a 9½ hs. de 1a. dosis.	Con antibiótico a 24 hs. de 1a. dosis.
1	7'	7'	6'30"	6'30"
2	6'45"	6'	5'15"	5'
3	6'	5'30"	6'	6'45"
4	6'	5'15"	4'30"	4'30"
5	3'30"	3'15"	4'30"	6'30"
6	6'30"	6'45"	6'30"	6'
7	5'30"	6'	5'30"	6'
8	7'	5'	6'30"	5'30"
9	7'45"	5'30"	5'	5'
10	4'30"	4'30"	5'30"	6'15"
11	6'	4'45"	5'	5'15"
12	6'	4'30"	5'15"	4'30"
13	5'	4'45"	4'	5'30"
14	3'45"	3'45"	4'	6'15"
15	4'15"	3'30"	3'15"	6'15"
16	6'	6'	4'30"	4'
17	3'45"	3'45"	3'	4'30"
18	4'30"	4'30"	4'30"	3'45"
19	4'30"	4'	4'	6'15"
20	7'15"	6'15"	4'	5'30"
Promedios	5'34"	5'15"	4'51"	5'40"

VARIACIONES DE LA COAGULACION DE LA SANGRE A DIVERSAS HORAS DEL DIA EN SUJETOS ENFERMOS TRATADOS CON ESTREPTOMICINA: ½ Gr. C. 12 hs.—Total: 1 gr.

Casos	Tiempo de Coagulación			
	Sin antibiótico	Con antibiótico a 2 hs. de 1a. dosis.	Con antibió tico a 8 hs. de 1a. dosis.	Con antibiótico a 24 hs. de 1a. dosis.
1	5'30"	6'15"	5'15"	3'
2	6'30"	4'30"	4'45"	6'
3	9'	8'	5'30"	5'15"
4	8'	6'	4'15"	5'30"
5	7'	5'45"	5'45"	3'
6	6'30"	3'30"	4'15"	4'30"
7	6'	4'	7'	4'30"

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

8	8'30	5'45"	4'15"	4'
9	9'	6'	6'	6'
10	5'30"	8'45"	7'	5'30"
11	5'	4'	5'30"	4'30"
12	6'	3'30"	2'15"	3'45"
13	6'30"	5'	5'15"	5'
14	6'	5'	4'	6'
15	5'	3'30"	3'15"	7'
16	4'30	4'30"	6'30"	5'
17	7'30"	6'	6'15"	7'15"
18	3'	3'	6'	5'
19	5'	4'	5'15"	4'45"
20	6'	4'30"	6'	6'
Promedios	6'17	5'10"	5'22"	5'40"

VARIACIONES DE LA COAGULACION DE LA SANGRE A DIVERSAS HORAS DEL DIA EN SUJETOS ENFERMOS TRATADOS CON AUREOMICINA: 250 Mgs. cada 6 Hs. Total: 1 Gr.

Casos	Tiempo de coagulación				
	Sin antibiótico	Con antibiótico A 2 hs. de 1ra. dosis	A 8 hs. de 1ra. dosis	A 24 hs. de 1ra. dosis	A 30 hs. de 1ra. dosis
1	8'45"	6'30"	7'45"	5'45"	8'45"
2	6'45"	5'45"	7'45"	5'45"	7'
3	5'	4'30"	6'15"	4'	5'
4	7'45"	6'15"	5'30"	6'45"	6'15"
5	6'30"	7'30"	6'45"	8'45"	3'45"
6	4'15"	4'	4'45"	4'	4'30"
7	6'	4'	6'	5'30"	4'
8	5'	5'	7'	5'	6'
9	3'45"	3'45"	4'30"	3'45"	5'30"
10	4'	3'30"	5'45"	5'45"	4'30"
11	4'45"	4'15"	5'	5'30"	4'30"
12	6'45"	5'30"	6'	5'	4'45"
13	7'45"	4'45"	4'15"	3'15"	9'15"
14	8'30"	9'15"	8'30"	8'30"	7'30"
15	9'	6'	6'	6'45"	6'45"
16	8'15"	7'45"	7'30"	8'	5'45"
17	6'30"	5'15"	5'	8'	5'15"
18	7'30"	6'	7'30"	6'45"	6'30"
19	4'	3'30"	5'45"	5'45"	4'30"
20	3'45"	3'	4'30"	5'45"	5'30"
Promedios	5'7"	4'6"	4'8"	5'10"	49"

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

VARIACIONES DE LA COAGULACION DE LA SANGRE A DIVERSAS HORAS DEL DIA EN SUJETOS ENFERMOS TRATADOS CON CLOROMICETINA: 250 Mgs. cada 6 Hs. Total: 1 Gr.

Casos	Tiempo de coagulación				
	Sin antibiótico	Con antibiótico			
		A 2 hs. de 1ra. dosis	A 8 hs. de 1ra. dosis	A 24 hs. de 1ra. dosis	A 30 hs. de 1ra. dosis
1	6'	5'	5'30"	5'45"	5'15"
2	4'30"	4'30"	5'	4'30"	3'30"
3	4'	4'30"	6'45"	4'	3'45"
4	5'15"	5'30"	4'30"	6'45"	4'45"
5	3'30"	3'15"	3'	5'	4'30"
6	5'	5'	5'15"	4'	4'
7	4'	5'45"	5'	4'30"	3'
8	6'	5'45"	4'15"	5'	4'30"
9	4'	3'45"	3'45"	5'45"	5'30"
10	4'	4'45"	5'	4'45"	4'45"
11	6'	4'45"	4'	6'	4'45"
12	6'	6'	4'45"	5'15"	5'
13	6'	5'45"	6'	6'15"	4'15"
14	6'	4'	6'45"	6'30"	4'45"
15	6'	3'45"	4'30"	6'	4'45"
16	6'45"	4'	5'30"	4'	4'15"
17	6'	4'45"	3'	5'15"	4'30"
18	4'15"	4'45"	3'30"	3'30"	7'
19	5'30"	5'	5'	8'	3'45"
20	6'30"	5'30"	5'	5'15"	6'30"
Promedios	5'12"	4'48"	4'45"	5'21"	4'39"

VARIACIONES DE LA COAGULACION DE LA SANGRE A DIVERSAS HORAS DEL DIA EN SUJETOS ENFERMOS TRATADOS CON TERRAMICINA: 250 Mgs. cada 6 Hs. Total: 1 Gr.

Casos	Tiempo de coagulación				
	Sin antibiótico	Con antibiótico			
		A 2 hs. de 1ra. dosis	A 8 hs. de 1ra. dosis	A 24 hs. de 1ra. dosis	A 30 hs. de 1ra. dosis
1	5'	5'	5'30"	5'45"	5'15"
2	4'30"	4'30"	5'	4'30"	3'30"
3	4'	4'30"	6'45"	5'	4'
4	4'30"	4'	4'15"	4'	4'30"
5	4'45"	4'	3'15"	5'	3'
6	5'	4'15"	4'	4'	5'15"
7	5'45"	6'	8'15"	5'30"	6'30"

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

8	5'	4'15"	7'	3'45"	4'45"
9	4'30"	4'	5'45"	5'30"	5'
10	5'30"	4'	4'30"	6'15"	6'
11	4'30"	5'	4'45"	6'15"	3'30"
12	6'	5'	4'45"	3'45"	6'
13	6'	4'15"	5'15"	5'	4'15"
14	5'	5'	3'30"	5'	5'
15	4'45"	4'	5'30"	5'30"	6'15"
16	4'	5'	6'	6'	5'
17	3'45"	5'	5'	5'	5'45"
18	5'	6'	4'	6'	4'15"
19	5'30"	5'15"	4'45"	4'30"	5'30"
20	6'15"	5'30"	5'	5'	4'30"
Promedios	4'59"	4'37"	4'53"	5'6"	4'57"

En efecto de los antibióticos sobre la coagulación de la sangre es diferente en cada individuo; tal vez ello sea la causa de las diversas interpretaciones que se han hecho de los resultados.

Existen distintos criterios en la interpretación de los resultados. Según mis investigaciones el tiempo de coagulación de la sangre después de administrar antibióticos, siguiendo la técnica indicada, está dentro de lo normal.

En el 60% de personas que recibieron Penicilina se produjo acortamiento del tiempo de coagulación de la sangre hasta las 24 horas del tratamiento. En el 30% el tiempo de coagulación se prolonga y en el 10% no se observa ninguna variación.

En cuanto a la Estreptomicina, el 70% de los casos presenta disminución del tiempo de coagulación, el 20% aumenta y el 10% no varía.

La Terramicina presenta 35% de casos con disminución del tiempo de coagulación; 45% de aumento y 20% que no tiene variación.

Con la Cloromicetina se encuentra 70% que disminuye, 20% aumenta y 10% sin ninguna variación.

Con la Aureomicina el 72.8% presenta disminución del tiempo de coagulación, 18.2% aumenta y 9% no tiene variación.

En resúmen, el efecto de los antibióticos sobre la coagulación de la sangre, es variable. El mecanismo de los hechos no está completamente esclarecido.

Algunos autores sostienen que los antibióticos aumentan la tendencia al tromboembolismo y que el aumento del número de casos fatales de embolia pulmonar, es debido probablemente al aumento de la coagulabilidad de la sangre, que resultaría de la administración de antibióticos.

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

La Penicilina tendría acción protrombinopénica y tromboplástica en pacientes tratados con esta sustancia farmacológica; no obstante estos resultados, no se han notado accidentes trombóticos en la práctica médica. Los que trabajaron con Penicilina "in vitro", aseguran que el mecanismo de la acción hipercoagulante, es por un proceso inhibidor de la producción de heparina, aunque otros aseguran que puede tener efecto antifibrinógeno.

Para Casassa, el mecanismo de acción de la Penicilina sería de activación sobre la trombina, ya sea directa o indirectamente, con la probable inhibición del sistema antitrombínico. La Aureomicina y la Cloromicetina por su acción bacteriostática y bactericida sobre gérmenes intestinales, parece que determinan disminución de protrombínea, probablemente por deficiencia de producción de vitamina K.

Macht llega a la conclusión que Penicilina, Estreptomicina y Aureomicina tienen acción tromboplástica definida, que se traduce por acortamiento del tiempo de coagulación, después de administrarlas. Acepta que la Cloromicetina, tiene acción tromboplástica débil, siendo aún menor la acción tromboplástica de la Terramicina.

La disminución del tiempo de coagulación podría explicarse por acción antiheparínica, hecho que se ha demostrado con la Aureomicina y aceptado con la Terramicina, aún en mayor proporción, pudiendo conceptuarse que la Penicilina y Estreptomicina también producen acortamiento del tiempo de coagulación de la sangre.

CONCLUSIONES

1a.— Se ha estudiado "in vivo" el influjo de algunos antibióticos, como Penicilina, Estreptomicina, Aureomicina, Cloromicetina y Terramicina, sobre la coagulabilidad sanguínea.

2a.— Se ha estudiado en sujetos aparentemente sanos, el tiempo de coagulación de la sangre, para apreciar sus variaciones en el curso del día y poseer por los datos que suministra, un índice de variaciones que pueden considerarse normales y que pueden servir para comparaciones con las que se observan en pacientes atacados de enfermedades infecciosas, que recibieron antibióticos.

3a.— Las dosis de antibióticos que se emplearon fueron variables, según su clase, en la forma que se indica a continuación:

Penicilina: 100,00 U.I. c/4 hs., con un total de 400,000 U.I.
Estreptomicina: 0.50 grs. c/12 hs., con un total de 1 gr.
Aureomicina: 0.250 grs. c/6 hs., con un total de 1 gr.
Cloromicetina: 0.250 grs. c/6 hs., con un total de 1 gr.
Terramicina: 0.250 grs. c/6 hs., con un total de 1 gr.

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

4a.— La técnica para apreciar el tiempo de coagulación sanguínea fué el del tubo capilar de Sabrazés, empleando sangre venosa.

5a.— Las modificaciones de la coagulabilidad sanguínea que se comprobaron, dejando de lado el proceso morboso, fueron las siguientes:

a) En el 60% de sujetos que recibieron Penicilina, se acortó el tiempo de coagulación sanguínea a las 24 horas de administrar el antibiótico, en 30% el tiempo de coagulación se prolongó y en 10% no se observó variación alguna.

b) En los sujetos que recibieron Estreptomicina, 70% presentaron disminución del tiempo de coagulación, 20% aumento y 10% no varió en ningún sentido.

c) Los sujetos que recibieron Cloromicetina presentaron disminución del tiempo de coagulación en 70% de los casos, aumento en 20% y ninguna variación en 10%.

d) La Terramicina, determinó disminución en 35% de casos, aumento en 45% y ninguna variación en 20%.

e) La Aureomicina disminuyó el tiempo de coagulación en 72.8%, aumento en 18.2% y no produjo variación de ninguna clase en 9% de casos.

6a.— El mecanismo del proceso farmacodinámico de los antibióticos sobre la coagulabilidad de la sangre "in vivo", es aún imperfectamente conocido, pudiendo aceptarse que Penicilina, Estreptomicina y Aureomicina tienen acción tromboplástica definida y que la Cloromicetina y Terramicina, la poseen en forma débil, como consecuencia de efectos antiheparínicos.

BIBLIOGRAFIA

1.— Barnard D. Robert.— Adecuacy of Protrombin syntesis during Terramycin therapy.— "New York State Journal of Medicine".— Vol. 51.— Pág. 1,175.— New York 1951.

2.—Baratti P. E. e Mari E.— Peniciline é Coagulazione.— "Minerva Médica".— Vol 41.— Pág. 210.— Milano 1951.

3.— Baratta P. E. e Mari E.— Peniciline, infuenza in vivo sulla coagulazione del sangue.— "Il Marmaco".— Vol. VI.— Pág. 381.— Pavia 1951.

4.— Casassa Pier Maria.— Antibiotici é Coagulazione del Sangue.— "Minerva Médica".— Vol. XLIII.— Pág. 55.— Milano 1952.

5.— Ducci Héctor y Katz Ricardo.— Estado actual del problema de la coagulación y métodos clínicos para su estudio.— "Revista Médica de Chile".— Vol. 80.— Pág. 144.— Santiago 1952.

6.— Fowler O. Noble.— Astudy of certain of blood coagulation in the post operative Heart failurean in thromboflebitis.— "Journal of Clinical Investigation".— Vol. 28.— Pág. 671.— Boston 1949.

7.— Fleming y Fish.— The effect of Antibiotics drugs on blood clotting. Clnical Observation and a resumen of recent lirerature.— "New York State Journal of Medicine".— Vol. 52.— Pág. 1423. —New York 1952.

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

8.— Galt G. and Hunter R.— The Effect of Aureomycin on Certain Liver Function test and blood coagulation.— "The American Journal of the Medical Sciences".— Vol. 220.— Pág. 508.— Philadelphia 1950.

9.— Harned y colab.— Antibiotics and blood coagulation.— "Journal American Medical Association".— Vol. 142.— Pág. 49.— Chicago 1950.

10.—Harris, Rerfort and Standart.— The Protrombin and the intestinal for surgery of the lowell.— "Proceeding of the Staff Meeting oh the Mayo Clinic".— Vol. 27.— Pág. 84.— Rochester 1952.

11.— Kolmer J.— Manual de análisis clínicos.— Pág. 105.— México 1948.

12.— Kristenson Anders.— The effect of Chemoterapeutics and Antibiotics on the coagulation of the blood.— "Acta Tuberculosa Scandinávica".— Vol 25.— Pág. 182.— Estocolmo 1951.

13.— Lasser A. y Colab.— The effect of antibiotic drugs on blood cloting. Clinical Observation and a Resumen of Recent Literature.— "The New York State Journal of Medicine".— Vol. 52.— Pág. 1423.— New York 1952.

14.— Lewis H. Jessica.— Effect of Penicillin on blood coagulation.— "Proceeding of the Society Esperimental Biology and Medicine".— Vol. 63.— Pág. 538.— New Yerk 1946.

15.— Lewitus Z. A. Aschirelli.— Protrombinopenia effect of Penicillin.— "Archives of Internal Medicine".— Vol. 83.— Pág. 625.— Chicago 1946.

16.— Long Perrin.— Antibiotics and blood coagulation.— "Journal American Medical Association".— Vol. 142.— Pág. 49.— Chicago 1950.

17.— Macht David J.— Influence of some drugs and of emotions on blood coagulation.— "Journal American Medical Association".— Vol. 148.— Pág. 265.— Chicago 1952.

18.— Macht D. J.— Antibiotics and blood coagulation.— "Journal American Medical Association".— Vol. 141.— Pág. 924.— Chicago 1949.

19.— Macht D. J. and Robert Farkas.— Aureomycin and blood coagulation.— "Science".— Vol. 110.— Pág. 305.— Washington D. C. 1949.

20.— Macht D. J.— Estreptomicine and blood coagulation.— "Journal American Medical Association".— Vol. 138.— Pág. 1200.— Chicago 1948.

21.— Manghini Giorgio.— Mechanisme della azione anticoagulante della Penicilline.— "Giornale de Clinica Médica".— Vol. 30.— Pág. 473.— Milano 1949.

22.— Moldawsky L. F. Hasselbrock W. and Cateno Ch.— Studies in mechanism of Penicillin action, I. Penicillin effect on blood coagulation.— "Science".— Vol. 102.— Pág. 38.— Washington D. C. 1945.

23.— Muñoz Hein Silvia.— Contribución al estudio de la acción de la Penicilina en la Coagulación Sanguínea.— Tesis de Bachiller en Química y Farmacia de la Universidad de Concepción.— Concepción 1947.

24.— Nassi Ulivelli A.— Effeto della Penicilina in la coagulazione della sangue.— "Bolletino de la Societá Italiana de Biología Sperimentale".— Vol. 24.— Pág. 956.— Napoli 1948.

25.— Oschner A.— Antibiotics and blood coagulation.—"The New England Journal of Medicine".— Vol. 346.— Pág. 220.— Boston 1952.

26.— Patrón Marco Antonio.— Influencia de la Administración de Antibióticos por vía bucal (Aureomicina, Cloromicetina), sobre algunos factores que intervienen en la coagulación sanguínea.— Tesis de Bachiller en la Facultad de Medicina.— Lima 1952.

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

27.— Pophan John.— Antibiotics and Blood coagulation.— "Journal American Medical Association".— Vol. 142.— Pág. 49.— Chicago 1950.

28.— Quick J. Armaund.— Antibiotics and Blood Coaulation.— "Journal American Medical Association".— Vol. 142.— Pág. 505.— Chicago 1950.

29.— Quick A. and Vussey Clara.— Imitation of the clotting of Blood.— "Proceeding of the Society Experimental Biollogi and Medicine".— Vol. 80.— Pág. 40.— New York 1952.

30.— Rodríguez Alvarez José.— Mecanismo de Acción de la Penicilina en la Coagulación Sanguínea.— Tesis de Bachiller de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Concepción.— Concepción 1947.

31.— Seegers Walter and Mac Claúgry Robert.— Nature of acceleration of protrombin activation during storage of purified protrombin.— "Proceeding of the Society Experimental Biology and Medicine".— Vol. 80.— Pág. 372.— New York 1952.

32.— Santaolalla Manuel.— Coagulantes y anticoagulantes de la sangre.— "Farmacia Nueva".— Vol. 14.— Pág. 85.— Madrid 1949.

33.— Wiabren Burton and Glick David.— Effect of Aureomycin on Heparin concentration and clotting time of human blood.— "Proceeding of the Society Experimental Biology and Medicine".— Vol. 75.— Pág. 476.— New York 1950.

Acción de la cocaína sobre la colesterolemia del conejo

Por el Sr. ALFREDO YORI ALVAREZ

Descubierta por Niemann de las hojas del Erythroxylon Coca, uno de los alcaloides, la Cocaína, comenzaron a estudiar la acción fisiológica y terapéutica Mantegazza, Moreno Maiz y Ulloa; pero fué en 1884 que Karl Koller, de Viena, en el Congreso Oftalmológico de Heidelberg, señaló la acción anestésica de la cocaína en oculística. Luego Vulpian, Laborde y Grasset demostraron la posibilidad de extender este anestésico a la piel.

La síntesis de este alcaloide fué lograda por Willstater en 1899, pero Robinson lo consiguió con mas facilidad en 1913 a partir de la tropinona.

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

La cocaína es el alcalaide principal de la hoja de coca, utilizándose sobre todo el Clorhidrato de Cocaína, para aplicación superficial como anestésico local o por inyección de soluciones de variada concentración.

La cocaína es muy tóxica y todas las condiciones que facilitan la absorción (concentración, tejidos inflamados, retención de la solución) favorecen la acción tóxica.

Los investigadores indican que la intensidad con que se establece el hábito a la cocaína, varía según la vía por donde se administra; la más peligrosa es la vía endovenosa, viene enseguida la subcutánea y en tercer lugar la vía oral, según Carlos Gutierrez Noriega y Vicente Zapata Ortiz. También la dosis es un factor importante, pues la habituación se establece más rápida e intensamente con grandes dosis que con dosis medianas.

La cocaína por ingesta es rara vez tóxica, pués es rápidamente hidrolizada y destruída en el estómago. La detoxicación del organismo se hace, principalmente, por destrucción de la cocaína, especialmente en el hígado, en su mayor parte y en pocos minutos según Lozada Cervantes, Gutierrez Noriega y Zapata Ortiz y sólo parcialmente se elimina por la orina. Clark señala al respecto el efecto tóxico que ejerce sobre el hígado, produciendo una degeneración grasa incipiente de sus células, acompañada de aumento en la excreción de nitrógeno y de una excesiva producción de ácido láctico.

La cocaína es droga de acciones biológicas muy variadas, pues actúa sobre el sistema nervioso vegetativo, sobre el sistema nervioso periférico y sobre el metabolismo, por ende, en el cocainismo crónico se originan alteraciones muy diferentes entre sí, unas de carácter psicopatológico, otras fisiológicas, en especial neurofisiológicas y otras de tipo metabólico.

El efecto depresor de la cocaína sobre el sistema nervioso central fué estudiado por Edmunds y Gunn, comprobando que primero afecta el cerebro, luego el cerebro intermedio, enseguida el bulbo y por último la médula espinal. También Meyer y Gottlieb afirman que la cocaína produce excitación (convulsiones), seguida de parálisis, con coma profundo, pérdida de sensibilidad, motricidad y desaparición de los reflejos.

A dosis grandes produce aumento de la presión sanguínea, determina estímulo psíquico, acompañada la amplitud y número de pulsaciones según Mosso.

Se produce por otro lado vaso-contricción periférica y estímulo de los centros vasomotores según Roth.

A pequeñas dosis determina estímulo psíquicio, acompañado de menor percepción de las sensaciones de fatiga; a mayor dosis hay hiperestésias y parestésias, excitabilidad motora, convulsiones, según B. Lorenzo Velazquez. Cuando las dosis son muy grandes, a la fase convulsiva sucede otra de parálisis, con relajamiento muscular y accidentes bulbares mortales. La tem-

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

peratura central aumenta como consecuencia de la vasoconstricción periférica y hay ligero aumento del metabolismo y del tono muscular.

Dosis grandes de cocaína originan hiperglucemia y posiblemente lacticidemia, según Fuju, Feldman y asociados y Pons Musso.

Es de interés en el cocainismo experimental, el hecho plenamente comprobado que el organismo nunca aumenta su tolerancia a la cocaína; al contrario, se sensibiliza en forma progresiva en el curso de la intoxicación, reaccionando en forma cada vez más intensa a la misma dosis. El primero en señalar esta intolerancia fué Zunz, luego Aduco y Groede y más tarde Tatum y Seevers, Gutierrez Noriega y Zapata Ortiz. A este fenómeno contrario al aumento de tolerancia que se observa en otras intoxicaciones, se le ha llamado "sensibilización a la cocaína".

La cocaína se distingue de otros estimulantes del sistema nervioso por la intensidad y en especial por la gran duración de su acción estimulante neuro-motora a dosis preconvulsiva. Tan notable es este efecto que la cocaína ha sido propuesta por Modrawosky y Husiecki para el biodosaje de la potencia de los hipnóticos.

La cocaína actúa como antagonista de los neuro-estimulantes, pues, disminuye las acciones convulsivantes del cardiazol y de la estricnina, según Gutierrez Noriega y Zapata Ortiz. Sinembargo, la cocaína es estimulante y sus acciones aparentemente sedativas o de tipo hipnótico, constituyen un hecho realmente singular e inesperado en Farmacología.

COLESTEROLEMIA Y COCAINA

Mac Lachlan y Hodge, señalan la acción que ejerce la cocaína sobre los lípidos hepáticos de ratones blancos, al hallar cifras que indican hipercolesterolemia, tanto mayor cuanto mas considerable era la lesión hepática.

Carlos Gutierrez Noriega y Vicente Zapata Ortiz, de Lima, afirman que el hígado de ratones sometidos a dosis crecientes de cocaína, muestran degeneración vacuolar y a menudo infiltración adiposa externa, con aumento de la grasa neutra y sobre todo de colesterol.

A. Lozada Cervantes (10), de Lima, por estudio comparativo ha comprobado que la degeneración grasa producida por el tetracloruro de carbono es muy similar a la que se produce en el curso de la intoxicación cocaínica crónica, llevada a cabo expementalmente en animales.

J. M. García Giesmann, de Lima, estudió el efecto que producen los polvos de coca sobre el hígado y señala en primer lugar la degeneración adiposa; dicha degeneración suele ser

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

muy pequeña, micro-vacuolar unas veces y otras alcanza mayores proporciones (gota gruesa).

La técnica que empleé para cuantificar colesterolemia después de utilizar cocaína fué la de Scheftel.

He hecho tres series de experimentos en conejos de 1,540 gr. de peso promedio, sin tener en consideración el sexo y la edad, sometidos a dieta consistente en maíz y verduras y en condiciones de vida similar.

La primera serie de experimentos se efectuó en un lote de 4 conejos a los cuales se les administró solución de cocaína por vía endovenosa a la dosis de 10 mg. por kilo de peso. El segundo lote, recibió solución de cocaína por vía subcutánea a la dosis de 10 mg. por kilo de peso. El tercer lote, solución de cocaína por vía oral a la dosis de 10 mg. por kilo de peso. Se comprobó en los dos primeros lotes, durante las dos primeras horas de administrada la sustancia farmacológica, marcada inapetencia y estado depresivo, haciendo luego vida normal; no se presentó ningún fenómeno en el tercer lote.

Las extracciones de sangre por la vena marginal de la oreja, se efectuaron siguiendo las técnicas ya conocidas, habiéndose efectuado la primera extracción en ayunas, luego de administrada la solución cocaínica se prosiguieron las extracciones a intervalos de 1 hora, 2 horas, 4 horas, 8 horas, 24 horas, algunas veces 48 y 72 horas.

La cocaína empleada en los experimentos fué de los Laboratorios Boehringer Son C. H., Hamburgo; conteniendo cada ampolla 2 c.c. de solución estéril al 2% de clorhidrato de cocaína.

He aquí los resultados obtenidos:

COCAINA A DOSIS DE 10 mg. POR KILO DE PESO POR VIA ENDOVENOSA

		Concentración del colesterol sanguíneo en mg. % Después de inyectar Cocaína						
Conejo	Antes	1h.	2hs.	4hs.	8hs.	24hs.	48hs.	72hs.
1	64	60	72	76	68	62	60	62
2	60	64	68	76	68	64	64	58
3	68	76	72	64	52	64	64	62
4	40	36	52	48	50	46	42	36
Prmds.:	58	59	66	66	59.5	59	57.5	54.5

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

COCAINA A DOSIS DE 10 mg. POR KILO DE PESO POR VIA SUBCUTANEA

		Concentración del colesterol sanguíneo en mg. % Después de inyectar Cocaína					
Conejo	Antes	1h.	2hs.	4hs.	8hs.	24hs.	48hs.
1	24	26	28	28	30	28	25
2	40	44	46	42	42	40	36
3	60	64	66	54	58	58	56
4	34	36	36	38	40	36	36
Promedios:	39'5	42.5	44	40.5	40.5	42.5	38.2

COCAINA A DOSIS DE 10 mg. POR KILO DE PESO POR VIA ORAL

		Concentración del colesterol sanguíneo en mg. % Después de administrar Cocaína				
Conejo	Antes	1h.	2hs.	4hs.	8hs.	24hs.
1	40	36	40	38	40	36
2	46	40	44	36	34	40
3	44	40	40	38	38	38
4	52	48	44	48	56	54
Promedios:	45.5	41	42	40	42	42

Interpretando los resultados puede afirmarse que la acción de la cocaína sobre la colesterolemia, se debe a alteraciones en la regulación de la colesterogénesis (hígado, bazo, páncreas, riñones y sistema retículo-endotelial).

Las variaciones del colesterol sanguíneo en el primer grupo con 10 mg. por kilo de peso por vía venosa, se manifestaron por leve disminución a la hora, que superada después, fué seguida de intenso aumento a las 2, 4 y 8 horas, en la mayoria de los casos (3 casos), disminuyendo luego, para alcanzar concentración normal a 24 y 72 horas, en la generalidad de los conejos.

En el segundo grupo de experimentos, sometiendo a los conejos a dosis de 10 mg. por vía subcutánea, se produjo también marcada hipercolesterolemia en todos los casos. Iniciándose el aumento del colesterol sanguíneo a 2, 4, 8 horas y la vuelta a la normalidad después de 12 horas.

El tercer lote de conejos recibió cocaína por vía oral; no varió la concentración del colesterol sanguíneo, manteniendo sus cifras normales con ligeras fluctuaciones, corroborando la casi nula acción sobre la colesterolemia de esta droga por ingesta.

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

CONCLUSIONES

1.— Se ha estudiado por primera vez en el Perú la influencia de la Cocaína sobre la colesterolemia del conejo.

2.— Se empleó la técnica de G. Scheftel para determinar colesterolemia, con buenos resultados.

3.— El colesterol sanguíneo del conejo oscila entre 24 y 68 mg. por ciento, con una cifra promedio de 48,5 mg. por 100 c.c. de suero.

4.— Se administró clorhidrato de cocaína a la dosis de 10 mg. por kilo de peso, por vía endovenosa, subcutánea y oral; observándose con las dos primeras vías de administración marcada hipercolesterolemia, no así por la vía oral.

BIBLIOGRAFIA

1.— Bignon A.— Propiedades de la coca y la cocaína.— "El Monitor Médico".— Vol. 1.— Pág. 29.— Lima 1885 - 86.

2.— Cruz Sanchez G. y Guillen A.— Eliminación de la cocaína en sujetos no habituados.— "Revista de Farmacología y Medicina Experimental". — Vol. 2.— Pág. 8.— Lima 1949.

3.— Clark A. J.— Farmacología aplicada.— Pág. 221.— Barcelona 1930.

4.— Einhorn y Willstatter.— "Berichte Deutche Chemische Gesselchaft".— Pág. 2051.— Berlín 1851.

5.— Feldman J. Cortell R. and Gellhorn E.— "Proceeding Society Experimental Biology and Medicine".— Vol. 46.— Pág. 157.— New York 1951.

6.— Fuju U.— "Archiv Experimental Pathologie und Pharmakologie".— Vol. 133.— Berlín 1928.

7.— García Giesmann J. M.— Estudio histológico del hígado de ratas tratadas con polvos de coca.— Tesis de Bachiller en Medicina.— Lima 1948.

8.— Gutierrez Noriega C. y Zapata Ortiz V.— Cocainismo experimental y toxicología general.— Acostumbramiento y sensibilidad.— "Revista de Medicina Experimental".— Vol. 3.— Pág. 304.— Lima 1944.

9.— Gutierrez Noriega C. y Zapata Ortiz V.— Intoxicación crónica por cocaína.— "Revista de Medicina Experimental".— Vol. 5.— Pág. 1.— Lima 1949.

10.— Lozada Cervantes A.— Intoxicación aguda por cocaína en ratas con degeneración hepática experimental y con integridad funcional.— Tesis de Bachiller en Medicina.— Lima 1951.

11.— Maier H. W.— La cocaína.— Pág. 45.— París 1928.

12.— Meyer H. H. y Gottlieb R.— Farmacología Experimental.— Pág. 160.— Madrid 1930.

13.— Mac Lachlan P. L. and Hodge.— The influence of cocaine feeding on the liver lipids of the white mouse.— "Journal Biological Chemistry".— Vol. 127.— Pág. 721.— Baltimore 1939.

14.— Pons Muzzo J.— Acción de la cocaína sobre la glucemia en el perro.— "Revista de Medicina Experimental".— Vol. 3.— Pág. 179.— Lima 1946.

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

15.— Scheftel A. G.— Chemical Determination of total and free cholesterol.— "Journal of Laboratory and Clinical Medicine".— Vol. 29.— Pág. 875.— St. Louis 1944.

16.— Tatum A. L. and Seevers M. H.— Experimental cocaine adiction. — "Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics".— Vol. 36. — Pág. 401.— Chicago 1929.

17.— Ulloa Casimiro.— La cocaína.— "El Monitor Médico".— Vol. 1.— Pág. 63.— Lima 1885 - 86.

18.— Velazquez L.— Terapéutica y Farmacología Experimental.— Pág. 619.— Madrid 1942.

19.— Zapata Ortiz V. y Gutierrez Noriega C.— Una nueva acción farmacológica de la cocaína: la acción anticonvulsivante.— "Revista de Medicina Experimental".— Vol. 4.— Pág. 59.— Lima 1945.

20.— Zapata Ortiz V.— Efectos depresivos de la cocaína sobre el sistema nervioso central.— "Revista de Farmacología y Medicina Experimental".— Vol. 3.— Pág. 1.— Lima 1950.

21.— Zunz E.— Elements de Pharmacodinamie Generale.— Pág. 14.— París 1930.

Prensa Médica

Crio y macroglobulinemia, por I. R. Mackay y otros.— "American Journal of Medicine".— Vol. 20.— Pág. 564.— Baltimore 1956.

La producción de globulinas plasmáticas con propiedades no comunes, tales como las crioglobulinas y macroglobulinas, se pueden presentar en varias enfermedades que afectan al sistema retículo-endotelial. Las crioglobulinas están caracterizadas por la precipitación reversible al frío, mientras que las macroglobulinas son proteínas de alto peso molecular, detectables únicamente por ultracentrifugación. Muchas veces se las suele hallar asociadas.

Los autores presentan cinco pacientes con estas alteraciones en las globulinas. El caso I era una mujer que presentó una pancitopenia, esplenomegalia y una crio y macroglobulinemia masiva. El curso clínico estaba caracterizado por una infección intercurrente.

El caso II era un hombre con una historia de sífilis, hipertensión, y edema de mediana intensidad. Presentaba hiperglobulinemia, con epistaxis, letargia, pancitopenia y marcada macroglobulinemia.

, El caso III era el de un viejo con mielomas múltiples y una crioglobulinemia asintomática.

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

El caso IV fué el de una vieja con cirrosis, hipertensión portal y pancitopenia. Después de operada hicieron su aparición células mielónicas y crioglobulinas.

El V de los casos fué el de un hombre de mediana edad, con azohemia y plasmocitosis de la médula ósea y presentó síntomas de crioglobulinas.

En el estudio de la cantidad de crioglobulinas, los autores manifiestan que la concentración en plasma o suero varía ampliamente entre pequeñas trazas a cantidades de 10 g. por ciento. La concentración mínima de crioglobulinas necesaria para producir una precipitación reversible se estima que es de alrededor de 1 g. por ciento, y el término crioglobulinemia es reservado para aquellos pacientes cuyo suero muestra anormalidades de esta naturaleza. La fracción proteica que se separa por precipitación con el frío, no está constituída solamente por crioglobulinas, pues se hallan trazas de albúminas y otras globulinas, las cuales pueden ser demostradas por análisis electroforético.

Pequeñas cantidades de crioglobulinas en el suero, como ser menos de 25 mg. por ciento, se las puede hallar frecuentemente en varias enfermedades, pero parece que tienen poca o ninguna importancia. Las crioglobulinemias masivas no suelen ser tan frecuentes, y posiblemente las crioglobulinas no se las suele hallar en los sujetos normales.

Se hallan pequeñas trazas de macroglobulinas en los sueros normales, cuando se les examina con ultracentrifugación.

Las criogobulinemias están a menudo asociadas con el mieloma múltiple, aunque cuando la inversa no siempre es exacta en el sentido de que no todos los casos de mielomas múltiples presentan crioglobulinas. En consecuencia, en todos los casos de crioglobulinas se debe considerar si no se está en presencia de una mielomatosis. En varios casos de crioglobulinemias ciertos hechos clínicos y de autopsias sugirieron un diagnóstico de mieloma múltiple, aun cuando el diagnóstico no fué hecho en vida. Las crioglobulinas, aun en cantidades masivas no son patognomónicas de ninguna afección, pero se las puede hallar en una gran variedad de trastornos crónicos asociados con hiperglobulinemia, incluyendo la leucemia linfática crónica, linfosarcoma, endocarditis, kala-azar, malaria, poliarteritis nudosa, lupus eritematoso, y otras afecciones en todas las cuales hay una alteración del sistema retículo-endotelial.

El verdadero lugar de las macroglobulinemias en la nosología es aún objeto de estudios; así, en algunas ocasiones las macroglobulinas hacen su aparición aun en ausencia de otros procesos bien definidos. Muchas veces se han encontrado proliferación de células que corresponden a los estadios intermediarios entre los linfocitos y las células plasmáticas, y tales casos han sido clasificados como Macroglobulinemiaa de Waldenstrom. Se han descrito casos de macroglobulinemias en el

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

cáncer y en la sífilis congénita, igualmente que en la nefrosis y cirrosis. Igualmente se las puede hallar en los casos de mielomas múltiples. Otros pacientes con macroglobulinemia que nunca presentaron lesiones óseas, han demostrado tener una proteinuria de Bence-Jones y paramiloidosis, tal como se ve en las mielomatosis. Algunos han considerado que la macroglobulinemia es una variante de la mielomatosis; pero a los efectos clínicos es conveniente considerar a las dos afecciones como distintas.

La crioglobulinemia está a menudo, pero no invariablemente, caracterizada por un síndrome clínico definido. La característica primordial es la intolerancia al frío, que se manifiesta por el fenómeno de Raynaud, púrpura, urticaria, ulceración de la piel, gangrena periférica y estasis vascular de la retina. Aumento de la viscosidad del suero, pseudo-autoaglutinación de los glóbulos rojos y aumento de la velocidad de eritrosedimentación son comunes en el mieloma múltiple —y en otras hiperglobulinemias— sin la presencia de crioglobulinas.

Los pacientes con síndrome de macroglobulinemia de Waldenstrom presentan como síntomas: laxitud, disnea y hemorragias de las mucosas. Al examen se encuentra palidez, edema, ligera hepatoesplenomegalia, y aumento de los ganglios linfáticos. Son frecuentes las epistaxis y las hemorragias de las mucosas. Generalmente hay un aumento de la velocidad de eritrosedimentación, anemia y linfocitosis. La médula ósea presenta gran cantidad de linfocitos, pequeños atípicos. Leucopenia, trombocitopenia y anemia hemolítica adquirida han sido observadas en algunos casos, pudiendo haber pancitopenia. La viscosidad del suero suele ser mayor que la normal.

En la fisiopatología de las crio y macroglobulinemias, la infección es un hecho común en ambas alteraciones y probablemente está condicionada con la falla en la producción de anticuerpos que resultan de una desviación de metabolismo de los aminoácidos en la formación de las proteínas anormales. Este mecanismo ha sido demostrado en los casos de mielomas múltiples. Las hemorragias están condicionadas con la interferencia en la producción de fibrina, trombopenia, alteraciones de capilares y adsorción sobre las macroglobulinas de factores de la coagulación. El síndrome de Sjorgren (sequedad de las mucosas de los ojos, nariz, boca y vagina) ha sido visto en varios casos, por lo cual se sospecha que estas proteínas anormales interfieren con la secreción normal de las glándulas.

Ehrich ha revisado y confirmado los conceptos que sostienen que las células plasmáticas son la fuente de las globulinas relacionadas con la inmunidad y de las proteínas anormales; Barr y Bianchi han puesto en evidencia que las células plasmáticas intervienen en la síntesis de las crioglobulinas. En muchos casos se halló aumento de las células plasmáticas, y en el caso de la macroglobulinemia de Waldenstrom se hallan célu-

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

las tipo linfocitos que se sospecha intermedios entre las células linfocíticas y las células plasmáticas, y que presumiblemente intervienen en la elaboración de las globulinas anormales.

Es importante determinar si estas proteínas anormales representan un aumento de proteínas normalmente existentes— disproteinemias— o si presentan proteínas sintéticas aberrantes —paraproteinemias—. Se ha elaborado antisuero de las crioglobulinas, que muestra reacción cruzada con el suero total y la gamma globulina, pero no con las albúminas. En las macrogobulinas se ha demostrado la existencia de una inmunidad específica diferente de aquella de las proteínas normales.

El diagnóstico de las crioglobulinemias no ofrece mayores dificultades, pueden precipitar a distintas temperaturas, y la caracterstica de precipitar por el frío y disolverse por el calor es la característica más importante y establece el diagnóstico.

La macroglobulinemia debe distinguirse de la púrpura hiperglobulinémica, una afección definida por Waldenstrom que se caracteriza por la hipergammaglobulinemia con púrpura asociada. Electroforéticamente la mielomatosis no puede ser diferenciada de la macroglobulinemia. Pudiendo hallarse algunos casos de infiltración de pequeños elementos linfocíticos atipicos en la médula ósea y en los ganglios linfáticos, acompañado de linfoadenopatía y hepatoesplenomegalia, es conveniente insistir en el diagnóstico diferencial con algunos casos de leucemia crónica y linfosarcoma. En algunos casos de mielomatosis y leucemia linfática atípicas es necesario una mejor investigación diagnóstica, pues pueden corresponder a casos de macroglobulinemia.

El pronóstico de la crioglobulinemia depende de la naturaleza de la afección que la produce, y aun cuando la mayoría de los casos están asociados con una mielomatosis múltiple, la posibilidad de arribar a un diagnóstico precoz hace que los pacientes puedan vivir varios años sin mayores dificultades. Igualmente la macroglobulinemia es compatible con una sobrevida de varios años.

En cuanto al tratamiento de estas afecciones, hasta la fecha no hay ninguno que haya dado buenos resultados.

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