

6.3

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 73.— Núm. 1118

Agosto 1956

SUMARIO

NUMERO MONOGRAFICO

Acción de la histamina sobre la piruvicemia del conejo, por la Srta. Consuelo Mendoza Ch.

Introducción, pág.	145
Variaciones de la piruvicemia en estados normal y patológico, pág.	146
Técnica para determinar ácido pirúvico sanguíneo, pág.	151
Investigaciones efectuadas e interpretación de los resultados, pág.	152
Conclusiones, pág.	156
Medicina norteamericana, pág.	159

Universidad Nac. May. de San Marcos
INGRESADO EN
- 1 SET. 1960
BIBLIOTECA CENTRAL
LIMA - PERU

*para que los
años sean leves...*

No hay duda de que las personas de edad avanzada necesitan refuerzos nutricios para aliviar las inevitables manifestaciones patológicas que trae consigo el correr del tiempo.

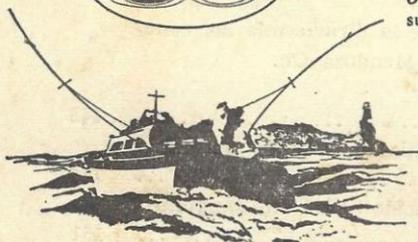
En tal caso, al médico le conviene suplementar la dieta del paciente con cápsulas de **GEVRAL Lederle**, una fórmula geriátrica muy potente y gracias a la cual hay la seguridad de que no surjan deficiencias primarias de las vitaminas y los minerales que contiene, facilitando así el régimen geriátrico y la terapia de la convalecencia.



Cápsulas de

GEVRAL *

Suplemento geriátrico de vitaminas y minerales



Otras fórmulas geriátricas Lederle: **GEVRABON***, suplemento geriátrico de vitaminas y minerales en líquido; **GEVRAL* PROTEINA**, suplemento geriátrico de vitaminas, minerales y proteína, en polvo; **GEVRIN****, suplemento geriátrico de vitaminas, minerales y hormonas en cápsulas.

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

*Marca registrada **Marca de fábrica

DISTRIBUIDORES EN EL PERU:

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

Universidad del Perú, Decana de América

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

Acción de la histamina sobre la piruvicemia del conejo

Por la Srta. CONSUELO MENDOZA CH.

De las muchas sustancias químicas que han podido aislarse en el metabolismo intermediario de los glúcidos, el ácido pirúvico ha adquirido significado importante, por la constancia con que se presenta, por las variaciones cuantitativas que se han comprobado en la sangre y en determinados órganos, por la desigual cantidad de piruvicemia en distintas enfermedades y por el influjo que sobre ella tienen determinadas sustancias farmacológica. Estas comprobaciones, que al principio sólo tuvieron alcance bioquímico, luego adquirieron significado semiológico y por último carácter etiopatogénico, porque permitieron aclarar algunas de las manifestaciones patográficas de algunas enfermedades.

Muchos son los trabajos realizados en el extranjero sobre ácido pirúvico y su significación en la génesis de algunos síntomas de Diabetes, Beri-Beri, etc., así como en el metabolismo durante el trabajo muscular, la fatiga, etc. y en las reacciones bioquímicas originadas por algunos fármacos. En el Perú inició los estudios sobre ácido pirúvico sanguíneo, Carlos Monge Cassinelli, quien en 1948 investigó glucemia, lacticemia y piruvicemia en sujetos que vivían en Lima y que ascendían a Morococha, Oroya y Huancayo, poblaciones de la sierra peruana que se encuentran situadas a 4,100, 3,730, 2,804 m., respectivamente, sobre el nivel del mar. Ese trabajo tuvo por indudable finalidad averiguar algunas constantes químicas de la sangre que contribuyen a conocer determinados factores del "soroche", que es manifestación del hombre inadaptado a las grandes altitudes.

Este trabajo terminó de redactarse en abril de 1953.

Enseguida, Yolanda Palomino, estudió la piruvicemia en sujetos aparentemente sanos, que residían en Lima, para conocer sus oscilaciones según el sexo. Luego, Javier Correa Miller describió las variaciones del ácido pirúvico sanguíneo en estado de reposo y durante el trabajo muscular. A continuación Mazude Gustin Kairuz estudió la piruvicemia en el niño sano y desnutrido de Lima, con la finalidad de conocer las cifras de esta constante hemática en el lactante y en el distrófico.

Este trabajo, que estudia en forma experimental la acción de la Histamina sobre el ácido pirúvico contenido en la sangre del conejo, consta de las siguientes partes: En la primera, expongo las variaciones de la piruvicemia en estados normal y patológico; en la segunda parte la acción de la histamina sobre la piruvicemia; en la tercera, describo la técnica de Johnson para determinar piruvicemia; en la cuarta parte relato las investigaciones efectuadas en el conejo para probar la acción de la histamina sobre el ácido pirúvico, interpretando enseguida los resultados; por último, formulo las conclusiones que resumen el trabajo, citando la final la bibliografía consultada.

Dejo constancia que el tema estudiado lo sugirió el Catedrático de Farmacología y Posología de la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la Universidad Nacional de San Marcos de Lima, Dr. Carlos A. Bambarén, a quien expreso mi más sincera gratitud por su constante dirección y ayuda bibliográfica. Igualmente agradezco al "Instituto Sanitas", que permitió que realizase las investigaciones en el Laboratorio que dirige el Q. F. Sr. Antonio Muñoz Armestar y a los profesionales farmacéuticos y médicos, Srta. Victoria C. Vargas, Carlos A. Payva, Carlos Monge Cassinelli, Mazude Gustin Kairuz y Julio Muñoz, respectivamente, por la bondadosa colaboración que me prestaron en diversos momentos de la investigación que he efectuado.

VARIACION DE LA PIRUVICEMIA EN ESTADOS NORMAL Y PATOLOGICO

Tanto en el hombre como en animales, las variaciones del ácido pirúvico contenido en la sangre y orina, fueron objeto de numerosos estudios, probándose que la piruvicemia en un mismo sujeto ofrece variaciones en el curso de la vida.

Se ha comprobado, según los trabajos de Friedeman (10), que la ingestión de alimentos produce aumento de piruvicemia y lacticemia.

Gustin (13), de Lima, comprobó que en los niños sanos la cantidad de ácido pirúvico es variable; disminuye gradualmente a medida que el niño aumenta de edad, con tendencia a nivelarse con las cifras de los adultos. En los niños alimentados

artificialmente con hidrocarbonados y sin tiamina, hay aumento de ácido pirúvico.

Ligero ejercicio muscular, tal como un paseo, no influye sobre el ácido pirúvico y el ácido láctico, porque es evidente que la energía para tal actividad puede obtenerse sin que se acumulen estos elementos del metabolismo intermediario de los glúcidos; sin embargo, la concentración de ambos ácidos aumentó en sujetos que habían escalado alturas, según Friedeman, Haugen y Kmiecick (10).

Amussan (1), que ha estudiado al lactato y piruvato de la sangre en dos sujetos de buena salud, antes, durante y después de ejercicios de diferente intensidad, comprobó que ambos aumentan con el incremento de oxígeno. Al cesar los ejercicios, el lactato disminuyó rápidamente, pero el piruvato tardó más. La relación piruvato-lactato es mayor en el trabajo, que en el descanso. El aumento del piruvato se explica porque se oxida el lactato formado durante el trabajo.

Goldsmith y Fotnote (15) también estudiaron la relación piruvato-lactato en varios estados fisiológicos y patológicos, encontrando mayor acumulación de estos ácidos cuando hay deficiencia de tiamina, y después de ejercicios con hipoxia.

Carlos Monge Cassinelli (25), de Lima, en sus investigaciones sobre variaciones de glucosa, ácido pirúvico y ácido láctico en sujetos normales al nivel del mar y en Huancayo, Oroya y Morococha, encontró que los sujetos al nivel del mar tenían cifras de ácido pirúvico que se consideran normales, pero en cuanto se les trasladó a La Oroya (3,730 m.) hubo fuerte aumento que podría relacionarse con fenómenos de anoxia.

Javier Correa Miller (9), de Lima, estudió la relación de los ácidos láctico y pirúvico con la actividad muscular; determinó al nivel del mar (Lima) las cifras basales de ácido láctico y pirúvico. Estudió en Lima a 10 sujetos sanos nativos de la costa: a) en condiciones basales; b) inmediatamente después de una carrera hasta el agotamiento, y c) después de un período de 28 minutos de recuperación. Estos sujetos fueron trasladados a Morococha; se observó que los primeros meses no se produjeron cambios; al finalizar el 5º y 6º mes se encontró ligera disminución del ácido pirúvico, discreto aumento del ácido láctico y aumento más considerable de la relación L/P. Durante los últimos meses de estada en la altitud los sujetos aumentaron gradualmente la tolerancia al ejercicio y la producción del ácido láctico.

Tanto en estado normal como patológico y en ayunas, el ácido pirúvico tiende a aumentar. Igualmente se ha observado aumento de este ácido en la sangre de los habituados al alcohol, con polineuritis, en el síndrome de Wernicke, en pacientes con mucha fiebre o en individuos con enfermedades hepáticas, tiroideas, renales y neoplásicas (25).

Yolanda Palomino (27), de Lima, ha encontrado en personas aparentemente sanas en Lima 1.46 mg. % de ácido pirúvico y en pacientes con enfermedades infecciosas y del aparato circulatorio hasta 4.06 mg. %; en enfermos del aparato respiratorio hasta 2.96 mg. % y en enfermos del aparato renal 2.44 mg. %.

Según Frohman y Harry (11), aumenta la concentración del ácido pirúvico y láctico de la sangre, la oxitiamina.

La ingestión de glucosa influye en la piruvicemia; así, Bueding (4) y Cantarow (8) encontraron que en sujetos normales la ingestión de glucosa produce aumento de este ácido, llegando al máximo de la hora y retornando a su concentración normal a las tres horas. Asociando deficiencia de tiamina, aumenta más rápidamente el piruvato de la sangre y la curva de piruvato después de la ingestión de glucosa es enormemente mayor y prolongada, de acuerdo con las observaciones de Bueding, Stein y Wortis (5).

Klein (20), en enfermos con diabetes mellitus, encontró que en ayunas y descanso la concentración de ácido pirúvico es normal. La administración de insulina en cantidades que no producen shock, origina insignificantes variaciones, pero cuando se administró insulina y glucosa hubo notorio incremento en el metabolismo del piruvato.

Bueding (6) y colaboradores realizaron también las mismas comprobaciones de Klein y, además, que la inyección de piruvato y lactato no modifica la concentración de glucemia.

El azúcar de la sangre de conejos diabetizados con Alozano, está muy aumentado, según Ishi Toru (18), pero la relación piruvato-lactato no cambia. En conejos normales, una inyección de glucosa produce aumento en el piruvato y lactato y también en la glucosa sanguínea, pero en conejos con diabetes aloxánica sólo la glucosa aumenta; inyectando simultáneamente insulina y glucosa, aumenta marcadamente el piruvato y lactato en conejos normales y con diabetes experimental. En la fase hipoglucémica una inyección de Alozano no influye en el lactato y piruvato. En conejos que recibieron insulina, el ácido láctico y pirúvico decrece, pero después sigue aumento de piruvicemia y lacticemia.

Guilliland (14) ha observado aumento de ácido pirúvico en la sangre durante la acidosis diabética, en 12 conejos con diabetes aloxánica y en 4 enfermos con acidosis diabética.

R. Honorato y R. Welte (17), de Santiago de Chile, demostraron que la piruvicemia aumenta en los animales pancreatoprivos y tratados con tiroides; en los animales normales que reciben tiroides no aumenta la glucemia y piruvicemia. La acción más importante de la insulina es su intervención en el metabolismo del ácido pirúvico; la falta de insulina es la causa de acumulación de ácido pirúvico.

G. D. Lu (21), trabajando en el hombre, ratas y conejos, comprobó que el aumento de ácido pirúvico se debe a un estado de hipovitaminosis, principalmente de tiamina.

N. Bargoni (3) hizo un estudio en ratas normales y con cáncer, encontrando en estas últimas un gran porcentaje de ácido pirúvico.

Marquees y Meyer (22) comprobaron que una inyección de piruvato de sodio a conejos, aumenta el ácido pirúvico contenido en la sangre y que esta cifra retorna a lo normal a los 60 minutos.

Según Stepp, Kuhman y Shroeder (30), en ligera diabetes aloxánica, la desaparición del ácido pirúvico inyectado se produce con retardo; en verdaderas diabetes aloxánicas el aumento endógeno de ácido pirúvico es evidente. La insulina no tiene efecto en estos casos, pero la concentración de la piruvicemia se normalizó administrando tiamina. La tiamina no es de acción inespecífica, como se sostenía antes, pues desempeña papel principal en el metabolismo de los hidratos de carbono.

Spinetti Berti (31), de Mérida, dice que el metabolismo glucídico se verifica a nivel del músculo, pues la glucosa se degrada dando en último término anhídrido carbónico y agua; en los productos intermediarios aparece el ácido pirúvico, que adopta una forma quetónica y luego pasa a la enólica bajo la acción de una enzima, la carboxilasa de Neuberg, que está constituida por una proteína específica y el núcleo prostético, por el éster pirofosfórico de la tiamina o sea por la cocarboxilasa. Habiendo en el organismo acumulación de ácido pirúvico y otros cetó-ácidos en el sistema nervioso, en particular sobre el cerebro y en el miocardio, puede explicarse los síntomas clínicos debidos a la hipovitaminosis tiamínica.

La acción de la tiamina en el cerebro no abarca al ácido láctico, porque el cerebro elimina normalmente este ácido, sino al producto de su oxidación el ácido pirúvico, que se desdobra enseguida. En caso de beri-beri, se acumula primero en el cerebro y luego en la sangre, donde se comprueba su presencia. La inhibición del desdoblamiento del ácido pirúvico se debe a que la cocarboxilasa, es decir, el pirofosfato de tiamina necesaria para la descarboxilación de los ácidos cetónicos, especialmente, el ácido pirúvico, no se forma en cantidad suficiente por carencia de tiamina. En el líquido céfalo raquídeo de los enfermos de beri-beri, el ácido pirúvico se presenta en cantidades mayores que en las personas sanas, según Stepp (30) y colaboradores.

El aumento de ácido pirúvico en la sangre y tejidos, por deficiencia de tiamina, determina en las palomas un estado convulsivo, con aumento del glucógeno hepático. Esta comprobación se ha interpretado, como que el aumento de ácido pirúvico en los tejidos y en la sangre, inhibe la demanda de las re-

servas glucogénicas del hígado, tal como lo sostienen Abderhalden y Mouriquand (2).

La relación entre corazón y ácido pirúvico la ha estudiado Yanof (33), quien afirma que aumenta en los enfermos cardíacos.

Las cifras promedios de ácido pirúvico encontradas por autores peruanos, en personas aparentemente sanas, siguiendo la técnica de Johnson, son las siguientes.

Monge Casinelli Carlos	Cifra media adultos	1.4 mg.%
Correa Miller Javier	Cifra media adultos	1.7 mg.%
Palomino Yolanda	Cifra media adultos	1.46 mg.%
Gustin Mazude	Cifra media niños	2.67 mg.%

ACCION DE LA HISTAMINA SOBRE LA PIRUVICEMIA

El influjo que ejerce la histamina sobre el ácido pirúvico no se ha estudiado aún. La beta imidazol-etil-amina es sustancia que se origina por la descarboxilación de un amino-ácido la histidina. Descubierta en 1907, se la ha incriminado como agente provocador, según Prisco Di Juan (26), de numerosos estados de intoxicación.

Se sostiene que se inhibe la formación de histamina por hidroxilamina, por la intervención del ácido pirúvico y otros reactivos cetónicos, como la fenil-hidrazina y dinitro-fenil-hidrazina. Werle (32) dice que la enzima que interviene en la reacción contiene un grupo carbonilo, cocarboxilasa, que es el pirofosfato de tiamina, que ejerce inhibición en la rapidez de la reacción, según Blaschko (7).

Solman (29) dice que la inyección intravenosa de grandes dosis de histamina produce hiperglucemia en los cobayos; las grandes dosis en conejos, dilatan el ventrículo derecho, probablemente por aumento de resistencia en los vasos pulmonares.

Feinberg (12) sostiene que las inyecciones de histamina no aumentan la tolerancia del hombre y que cada individuo tiene su dosis reaccional particular y que las inyecciones repetidas de histamina, no afectan el umbral farmacológico.

Las vitaminas B1, B12, complejo B, C, K, aún en dosis relativamente grandes, no confieren protección contra el shock histamínico del cobayo, desencadenado por la inhalación de un aerosol de histamina, como lo comprobó Plutarco Naranjo Vargas (24), de Quito.

Según Granjean (16), la concentración del cloruro de tiamina refuerza la contracción que produce la histamina en el intestino del puerco.

Como la histamina influye sobre la glucemia, en el sentido de aumentar su concentración, es verosímil que este influjo al-

cance a los productos intermediarios del metabolismo glucídico, razón por la cual resulta interesante estudiar las variaciones del ácido pirúvico sanguíneo, que es uno de los elementos químicos del complejo de sustancias que se originan al degradarse los azúcares en el organismo animal.

TECNICA PARA DETERMINAR ACIDO PIRUVICO SANGUINEO

La técnica empleada en las determinaciones de ácido pirúvico fué la de Johnson (19).

Fundamento.— Se basa en que en medio ácido y en presencia del 2-4 dinitro-fenil-hidrazina, dá lugar a la formación de la hidrazona del ácido pirúvico, que por acción de la soda, forma un compuesto coloreado, persistente, que se determina utilizando el fotocolorímetro de Evelyn.

Material empleado.— Tubos de prueba.— Tubos de centrifuga.— Centrifuga.— Pipetas y Fotocolorímetro de Evelyn; filtro 515.

Reactivos.—Acido tricloroacético al 4% en agua destilada.— Hidrato de sodio al 8% en agua destilada.— Acido sulfúrico N/10.— 2.4 di-nitro-fenil-hidrazina al 0.1 % en HCl N/1 y solución standard de ácido pirúvico.

Obtención del factor y curva standard.— Se preparó una solución standard de ácido pirúvico, que determinada cuantitativamente por yodometría, dió 6 microgramos por cc.

A partir de esta solución se hicieron las diluciones, empleando cantidades que variaron desde 0.5-1.0 - 2.0 y 2.5; colocadas previamente en los tubos del fotocolorímetro de Evelyn y completando el volumen a 12.5 con los reactivos antes indicados, se hicieron las observaciones correspondientes.

CURVA STANDARD

Tubos	Concentración en gammas	Lectura de la transmisión	Densidad óptica	Factor
1	3	85	0.706	0.42
2	6	72	0.1427	0.40
3	8	60	0.2218	0.40
4	12	52	0.2840	0.42
5	15	44	0.357	0.42
Promedio				0.412

Se obtuvo el factor de acuerdo a la fórmula:

$$E = \frac{G.st}{D.st} : 0.412$$

Para obtener las cantidades de ácido pirúvico en los ensayos efectuados se aplicó la siguiente fórmula:

$$C = \text{Factor} \times \text{Densidad} \times \frac{100}{0.3}$$

Método operatorio.— Se recogieron las muestras en tubos esterilizados y en 9 cc. de ácido tricloro-acético al 4%. No se han empleado estabilizadores. El contenido se mezcló inmediatamente y se centrifugó durante 15 minutos, al cabo de los cuales se determinó el ácido pirúvico en la solución clara; tomando 3 cc. con una pipeta, se vertió en un tubo del fotocolorímetro de Evelyn completamente seco y estéril; luego se agregó 3 cc. de ácido sulfúrico N/10 y 0.5 del reactivo 2.4 di-nitro-fenilhidrazina; la solución tomó color amarillo.

Luego se dejaron los tubos en la oscuridad durante 15 minutos, al cabo de este tiempo se les añadió 1 cc. de agua destilada y enseguida se agregó 5 cc. de una solución de soda al 8%, agitando continuamente el tubo, observándose cambios de color hasta que apareció un color persistente. En este momento se llevó al fotocolorímetro, apreciándose la transmisión que luego se convierte en densidad. Aplicando la fórmula de la concentración, se obtuvo los miligramos de ácido pirúvico contenidos en la sangre.

En cada caso se hicieron las determinaciones por duplicado y una prueba en blanco, utilizando 3 cc. de ácido tricloro-acético, completando el volumen a 12.5 con los reactivos indicados.

INVESTIGACIONES EFECTUADAS E INTERPRETACION DE LOS RESULTADOS

Los experimentos los llevé a cabo en conejos, por ser animales de manejo fácil, cuyo peso fluctuó entre 1,500 y 2,500 gramos.

La extracción de la sangre la efectué de la vena marginal de la oreja, en la que se practicó un pequeño corte transversal.

Se tomó un lote de 15 conejos machos y 5 hembras; se determinó la piruvicemia normal en ayunas.

He empleado ampollas de diclorhidrato de histamina de los laboratorios Wander, de Basilea, ofrecidas gentilmente por La Química Suiza S. A. de Lima, que representa a esa importante fábrica helvética de productos farmacéuticos.

Se administró por vía endovenosa, en forma rápida.

La dosis mínima que inyecté fué 0.15 mg. y la dosis máxima 0.30 mg., observándose con esta dosis fuerte reacción que consistió en abundante salivación, dificultad respiratoria y aceleración de los latidos cardíacos.

La cifra normal de ácido pirúvico encontrada en la sangre de conejos, según Lu es de **1.61 mg.** El método que emplea este autor dá cifras relativamente menores, si se les compara con las que proporciona la técnica de Johnson.

En los cuadros que van enseguida, se consignan los resultados, agrupados según la dosis de diclorhidrato de histamina empleada.

PRIMER GRUPO DE EXPERIMENTOS

Cone- jos machos No.	Peso	Acido Pirúvi- co ini- cial	Variación de la Piruvicemia después de administrar 0.15 mg. de Diclorhidrato de His- tamina				Variac. sobre la cifra inicial
			15'	30'	1 h	1 1/2 h	
1	1.500	5.04	4.13	2.38	2.12	4.36	2.92
2	3.300	5.76	5.70	3.45	2.66	5.46	3.10
3	2.390	5.46	4.79	3.90	3.04	5.31	2.42
4	2.380	5.46	4.50	2.30	2.12	4.46	3.34
5	2.100	4.76	4.76	3.04	2.30	5.46	2.40
Prom.		5.29	4.78	3.01	2.44	5.21	2.85

SEGUNDO GRUPO DE EXPERIMENTOS

Cone- jos machos No.	Peso	Acido Pirúvi- co ini- cial	Variación de la Piruvicemia después de administrar 0.25 mg. de Diclorhidrato de His- tamina				Variac. sobre la cifra inicial
			15'	30'	1 h	1 1/2 h	
1	2.000	5.31	5.31	2.94	1.95	5.04	3.36
2	2.200	5.46	4.02	3.24	2.85	5.46	2.61
3	2.400	5.04	3.45	2.30	1.87	5.04	3.17
4	2.290	4.25	4.13	2.85	2.66	4.50	1.59
5	2.500	5.46	3.78	3.04	2.30	5.46	3.16
Prom.		5.10	4.25	2.87	2.32	5.16	2.78

TERCER GRUPO DE EXPERIMENTOS

Cone- jos machos No.	Peso	Acido Pirúvi- co ini- cial	Variación de la Piruvicemia después de administrar 0.30 mg. de Diclorhidrato de His- tamina				Variac. sobre la cifra inicial
			15'	30'	1 h	1 1/2 h	
1	2.190	5.76	4.13	2.66	2.12	5.04	3.64
2	2.300	5.17	3.90	3.04	2.30	5.17	2.87
3	2.320	4.25	3.78	2.85	1.95	5.17	2.30
4	2.380	5.46	5.46	3.20	1.87	5.40	3.59
5	2.440	5.17	4.13	3.04	2.30	5.17	2.87
Prom.		5.16	4.28	2.97	2.10	8.20	3.00

CUARTO GRUPO DE EXPERIMENTOS

Cone- jos machos No.	Peso	Acido Pirúvi- co ini- cial	Variación de la Piruvicemia después de administrar 0.30 mg. de Diclorhidrato de His- tamina				Variac. sobre la cifra inicial
			15'	30'	1 h	1 1/2 h	
1	2.000	5.04	4.70	2.60	1.87	5.46	3.17
2	1.800	4.70	3.38	3.04	2.30	4.88	2.46
3	2.320	5.46	4.88	2.75	1.95	5.46	3.51
4	2.350	5.31	4.58	3.04	1.87	5.31	3.44
5	1.900	5.04	3.38	3.26	1.87	5.46	3.17
Prom.		5.03	4.19	2.95	1.97	5.31	3.06

Antes de interpretar los resultados, es oportuno recordar que en los últimos tiempos las fases intermedias del metabolismo de los glúcidos han adquirido relevancia extraordinaria, porque se comprobó que las sustancias químicas que las integran, no son meros testigos del proceso, sino que participan en él, determinando sus alteraciones cuantitativas diversos síntomas que antes no tenían explicación y que hoy se conciben como exponentes de perturbaciones bioquímicas.

Así ha sucedido con el ácido pirúvico, que es componente normal de los zoo-organismos, y que siendo sustancia química del metabolismo glucídico intermediario, presenta variaciones con la edad, sexo, exigencias de la adaptación vital, reacciones de inadaptación a la altitud, ejercicio físico y esfuerzo muscular, etc. A su vez, en algunas enfermedades, como Beri-Beri, donde predomina la alteración néurica por avitaminosis (defi-

ciencia de tiamina), Diabetes, donde la perturbación glucídica, es de origen hormonal, etc., las variaciones piruvicémicas son evidentes.

Por último, muchas sustancias químicas administradas deliberadamente a animales o al hombre, influyen sobre la piruvicemia, que aumenta o disminuye, atestiguando que es susceptible de ofrecer variaciones que podrían calificarse de farmacogénicas.

Las investigaciones peruanas de Carlos Monge Cassinelli, de Yolanda Palomino Gaudry, de Javier Correa Miller y de Gazuze Gustin Kairuz, efectuadas en 1949, 1951 y 1952, respectivamente, estudiando diversos aspectos de la piruvicemia humana, contribuyeron, no hay duda, a actualizar el tema en nuestro país, gracias al Instituto de Biología Andina, a la cátedra de Farmacología y Posología de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Lima y a la de Pediatría de la Facultad de Medicina, del mismo Instituto Superior de enseñanza. El que he realizado estudiando el influjo de la Histamina sobre la piruvicemia del conejo, me ha permitido enjuiciar un aspecto farmacodinámico no explorado aún, según la bibliografía consultada, encontrando resultados interesantes.

La técnica para determinar piruvicemia que seguí fué la de Johnson, que es la más difundida y que emplearon los investigadores peruanos que me precedieron en el estudio del ácido pirúvico sanguíneo. Se determinó la piruvicemia en ayunas y después administré histamina por vía endovenosa a los conejos, extrayendo sangre de la vena marginal de la oreja, 15, 30, 60 y 90 minutos después, tiempo en el que reapareció la concentración encontrada antes del experimento, y aún la sobrepasó.

Trabajé con cuatro grupos de conejos integrados por 5 animales cada uno; todos los lotes fueron del mismo sexo, para que la uniformidad sexual hiciese desaparecer éste factor de variación, que puede modificar los resultados.

Los tres primeros lotes de conejos, de cinco animales, cada uno, machos, recibieron 0.5 mg., 0.25 y 0.30 mg. de diclorhidrato de histamina, elaborada por la fábrica suiza de productos farmacéuticos Wander, de Basilea, por kilo de peso, que es aproximadamente, la cantidad proporcional en relación con la dosis humana señalada por los farmacólogos. El cuarto lote de conejos hembras recibió 0.30 mg. por kilo de peso.

La cifra media de ácido pirúvico que encontré en los conejos de Lima, fué de 5.13 miligramos por 100.

En los cuatro lotes y empleando tres dosis crecientes de histamina, los resultados fueron similares: la piruvicemia disminuyó desde 15 minutos después de inyectar la sustancia farmacológica, alcanzando el máximo a los 60 minutos para comenzar a aumentar inmediatamente, llegando a la cifra primitiva y aún a mayor guarismo.

En los tres primeros lotes los conejos que fueron machos, las variaciones de piruvicemia se relacionaron con la dosis, hubo mayor disminución de ácido pirúvico sanguíneo. En el cuarto lote de conejos hembras, la hipopiruvicemia a la hora alcanzó la cifra menor, pues a igualdad de dosis, la disminución fué menor. En efecto, la cifra media de piruvicemia en los conejos machos, a 60 minutos de inyectar 0.30 mg. de histamina por kilo de peso, fué de 2.10 mg. por 100; en cambio, en los conejos hembras con igual dosis de histamina, la cifra de piruvicemia solo llegó a 1.97 mg. por 100. Esta comprobación indicaría que el sexo del animal que sirve para los experimentos, es factor que debe tomarse en cuenta, como sucede en muchos casos de farmacodinamia experimental.

El influjo de la Histamina sobre el metabolismo de los glúcidos, es comprobación farmacológica conocida. Rosello (28), de Montevideo, ha hallado un promedio de 2.40 gr. de glucosa por 1,000 cc. de sangre a los 30 minutos de la inyección de histamina. El aumento de glucemia por influjo de histamina, es decir, la hiperglucemia histaminógena, suministra un dato que puede explicar la hipopiruvicemia comprobada en el conejo por influjo de la histamina, porque el ácido pirúvico es sustancia química que sigue ritmo cuantitativo inverso a la glucosa sanguínea; cuando ésta aumenta en la sangre, disminuye la piruvicemia y al contrario.

Además, con el Beri-Beri humano y en la polineuritis aviaria por deficiencia de tiamina, aumenta la piruvicemia, así como en la Diabetes humana y experimental con Aloxano; se puede pensar que las variaciones del ácido pirúvico en el sentido de la disminución, comprobadas en el conejo, obedecen a un idéntico proceso metabólico de los glúcidos.

La acción farmacológica de la Histamina sobre el metabolismo glucídico y por ende sobre el ácido pirúvico, puede ejercerse por intermedio del hígado, actuando sobre el glucógeno hepático o directamente sobre los islotes de Langherans del páncreas; en los dos casos hay movilización de glucosa y por lo tanto variaciones del ácido pirúvico, que son las comprobaciones que he efectuado en el conejo inyectando histamina.

CONCLUSIONES

1ª.— Se ha estudiado experimentalmente, por primera vez en el Perú, las variaciones del ácido pirúvico en la sangre del conejo, por influjo de histamina, empleando la técnica fotocolorimétrica de Johnson.

2ª.— Se ha administrado diclorhidrato de histamina Wauder a dosis de 0.15, 0.25 y 0.30 mg. por kilo de peso por vía endovenosa, observándose la piruvicemia antes y después de inyectar esta sustancia farmacológica.

3^a.— El ácido pirúvico normal del conejo varía, entre 4.25 y 5.76 %, con promedio de 5.13 mg. y cuando se inyectó histamina dicha concentración disminuyó a 1.87 mg. %.

4^a.— La hipopiruvicemia se presenta a los 15 minutos de administrar histamina, para seguir disminuyendo hasta la hora, retornando a las cifras normales a 1 hora y 30 minutos.

BIBLIOGRAFIA

1.— AMUSSEN E.: Pyruvate and lactate content of the during and after muscular work.— "Acta Physiologica Scandinavica".— Vol. 2.— Pág. 125.— Oslo 1950.

2.— ABDERHALDEN E. y MOURIQUAND G.: Vitaminas y Vitaminoterapia.— Pág. 57.— Madrid 1951.

3.— BARGONI N.: Pyruvic acid and reticulocytes in the blood of normal and cancerous rats.— "Arkives Kemistry".— Vol. 1.— Pág. 145.— Stóckolm 1949.

4.— BUEDING E. and GOLDFARB WALTER: Blood changes following glucose, lactate and pyruvate injections in man.— "Journal Biological Chemistry".— Vol. 147.— Pág. 40.— Baltimore 1943.

5.— BUEDING E. STEIN MARTIN H. and WORTIS HERMAN: Blood pyruvate curves following glucose ingestion in normal and thiamine deficient subjects.— "Journal Biological Chemistry".— Vol. 140.— Pág. 697.— Baltimore 1941.

6.— BUEDING E., WORTIS H., FLEIN H. and ESTURONNE D.: Pyruvic acid metabolism in diabetes mellitus.— "The American Journal of the Medical Science".— Vol. 204.— Pág. 838.— Philadelphia 1942.

7.— BLASCHKO H.: The amino acid decarboxylase of mammalian tissues.— "Advances in Enzymology".— Vol. 5.— Pág. 69.— New York 1945.

8.— CANTAROW ABRAHAM: Clinical Biochemistry.— Pág. 313.— Philadelphia 1950.

9.— CORREA MILLER J.: Los ácidos láctico y pirúvico en relación con la actividad muscular.— Tesis de Bachiller en Medicina.— Lima 1951.

10.— FRIEDEMANN, T.; HAUGEN, G. and KMIECIAK, T.: The level of pyruvic acid and lactic pyruvic ratio in blood of human subjects.— "Journal Biological Chemistry".— Vol. 157.— Pág. 688.— Baltimore 1945.

11.— FROHMAN CH. and HARRY DAY: Effects of Oxythiamine on blood, pyruvate lactate relationships and the excretion of thiamine in rats.— "Journal Biological Chemistry".— Vol. 180.— Pág. 93.— Baltimore 1949.

12.— FEINBERG SAMUEL: Histamine and Antihistamine Agents.— "Journal American Medical Association".— Vol. 132.— Pág. 762.— Chicago 1946.

13.— GUSTIN KAIRUZ MAZUDE: La piruvicemia en el niño sano y desnutrido.— Tesis de Bachiller en Medicina.— Lima 1952.

14.— GILLILAND C. I. and MARTIN M. M.: Raised blood Pyruvic level in diabetic acidosis.— "British Medical Journal".— No. 4696.— Pág. 14.— London 1951.

15.— GOLDSMITH G. and FOTNOTE AUDREY: The blood lactate pyruvate relationships in various physiological and pathological states.— "The American Journal of the Medical Sciences".— Vol. 215.— Pág. 182.— Philadelphia 1948.

16.— GRANJEAN L. C.: Effects of aneurine on the intestinal contraction produced by histamine.— "Acta Pharmacologica e Toxicologica".— Vol. 13.— Pág. 257.— Copenhagen 1947.

17.— HONORATO C. R. y WELTE A. R.: Diabetes Pancreática y Tiroides. Su relación con el metabolismo del ácido pirúvico.— "Boletín de la Sociedad de Biología de Santiago de Chile".— Vol. 3.— Pág. 69.— Santiago 1946.

18.— ISHI TORU: Blood lactate and pyruvate of alloxan diabetic rabbits.— "Journal Biochemistry".— Vol. 37.— Pág. 37.— New York 1950.

19.— JOHNSON R. E.: Sillabus of Methods of Fatigue Laboratory. Harvard University (no publicado).— Pág. 108.— Citado por Carlos Monge Cassinelli.

20.— KLEIN D.: The effects of administration of glucose and insulin on blood pyruvate and lactate in diabetes mellitus.— "Journal Biological Chemistry".— Vol. 145.— Pág. 34.— Baltimore 1942.

21.— LU G. D.: Studies on the metabolism of piruvic acid in normal and vitamin B1 deficient states.— "Biochemical Journal".— Vol. 113.— Pág. 774.— London 1939.

22.— MARQUEES S. and MEYER F. W.: The Metabolism of Pyruvic acid in vivo.— "Experientia".— Vol. 4.— Pág. 31.— Basel 1948.

23.— MONGE CASSINELLI CARLOS: Glucosa, ácido láctico, ácido pirúvico al nivel del mar y en la altura.— "Anales de la Facultad de Medicina".— Vol. 32.— Pág. 1.— Lima 1949.

24.— NARANJO, VARGAS PLUTARCO: Histamina, choque histamínico y vitaminas.— "Alergia".— Vol. 4.— Pág. 1.— Buenos Aires 1940.

25.— N. N.: Relaciones lactato piruvato en la sangre del hombre.— "Nutrición".— Vol. 9.— Pág. 259.— México 1948.

26.— PRISCO DI JUAN: Breve síntesis acerca de histamina y antihistamínicos.— "Acta Científica Venezolana".— Vol. 1.— Pág. 5.— Caracas 1950.

27.— PALOMINO YOLANDA: Determinación de Piruvicemia en estados normal y patológico.— "La Crónica Médica".— Vol. 70.— Pág. 165.— Lima 1953.

28.— ROSELLO J. HECTOR: Terapéutica clínica y Farmacodinámica.—

30.— STEP J. KUHMANN J. and SHROEDER H.: Las vitaminas.— Pág. Vol. 2.—Pág. 663.— Montevideo 1942.

29.— SOLLMAN TORALD: Farmacología.— Pág. 559.— Barcelona 1949. 57.— Buenos Aires 1941.

31.— SPINETTI BERTI M.: Manual de Bioquímica.— Pág. 186.— Barcelona 1949.

32.— WERLE E.: Formation of Histamine from histidine by animal tissues.— "Biochemische Zeitschrift".— Vol. 292.— Berlín 1936.

33.— YANOF Z.: Blood pyruvic acid in heart disease.— "Archives of Internal Medicine".— Vol. 69.— Pág. 1009.— Chicago 1942.

Medicina norteamericana

DIAGNOSTICO DEL CANCER DEL ESOFAGO

Algunas de las pruebas diagnósticas más recientes, demuestran ser más simples que las antiguas ya establecidas. La técnica del "lavado" ha mostrado ser de gran utilidad en el diagnóstico de cáncer, pero aún no puede reemplazar a las otras pruebas existentes. En el Congreso anual del International College of Surgeons de Illinois, W. L. Waison comunicó que los lavados esofágicos son efectivos en el diagnóstico de cáncer. Esta técnica es de particular utilidad cuando el empleo de otros métodos diagnósticos es difícil. De un grupo de 192 casos sospechosos de cáncer, en 130 (67 por ciento) se encontraron células carcinomatosas en los lavados esofágicos. Además de confirmar diagnósticos de cáncer, hecho con otros métodos, la técnica del lavado mostró la existencia de cáncer en muchos casos en los que las otras pruebas fueron negativas. No han habido diagnósticos positivos falsos.

PROFILAXIA DE ALGUNAS ENFERMEDADES CON INMUNIZACIONES

E. Watson, de la Universidad de Michigan, comunica que enfermedades, tales como viruela, difteria, tos convulsiva y escarlatina, que solían producir alta mortalidad, se combaten ahora con éxito por medio de las inmunizaciones. El autor advierte, sin embargo, que estas enfermedades aún constituyen peligros potenciales y que la estricta adhesión a los programas de inmunización podrá evitar que nuevamente lleguen a alcanzar proporciones epidémicas.

MORFOLOGIA DE LAS CELULAS DEL CERVIX UTERINO

Las secreciones cervicales obtenidas de mujeres con reciente parturición, pueden a menudo ser sospechosas de cáncer, de acuerdo con R. H. Kaufman y colaboradores. Sus hallazgos fueron comunicados en el número del 12 de octubre del Science Newsletter (72:233, 1957.) y muestran que los cambios celulares en las púerperas se deben, por lo general, a infecciones temporales o a lesiones, y que con el tiempo la morfología celular se normaliza. La lactancia también puede producir secreciones cervicales sospechosas, por la supresión de las hormonas ováricas, lo que da lugar a que el estrato externo del

cérvix descame un gran número de células. Aunque se sabe que este cuadro citológico no se debe a cáncer cervical, las mujeres que muestran estas anomalías celulares, deben ser objeto de observación por período suficiente, para descartar como causal el factor irritativo del embarazo.

AGLUTINACION DE ERITROCITOS Y TRASTORNOS AUDITIVOS

El apiñado de células rojas parece ser una reacción al esfuerzo físico o emocional excesivo. E. P. Fowler, un otorinolaringólogo de Nueva York, comunicó en la edición de octubre del A. M. A. Archives of Otolaryngology (66:408, 1937) que el acúmulo de eritrocitos produce varios desórdenes del oído que provienen de dificultades emocionales. El Dr. Fowler observó el acúmulo de eritrocitos en diferentes tipos de sordera, en la enfermedad de Meniere y en la otoesclerosis. Cree el autor que el acúmulo eritrocitario obstruye los vasos sanguíneos, impide el flujo normal de la sangre, elimina el intercambio de oxígeno y finalmente produce daño celular. Los pacientes con otoesclerosis en quienes se observó este apiñado de eritrocitos ofrecieron una historia de inestabilidad emocional. La enfermedad de Meniere y la otoesclerosis se agravan por problemas emocionales, aparentemente de orden trivial. El tratamiento también debe orientarse a solucionar los problemas emocionales del paciente.

MECANISMO DE LA FATIGA

El reposo no es el mejor remedio para todos los estados de fatiga, de acuerdo con T. G. Klumpp en el número del 5 de octubre del Journal of the American Medical Association (165:605, 1957). La fatiga ocasional es un estado normal y debe ser considerado como tal, salvo que interfiera con las actividades normales o que cambie notablemente en su carácter. Aunque la fatiga acompaña casi siempre a la vejez, puede aminorarse sin embargo, con nuevas aficiones o con nuevas ideas y con una renovada euforia vital. En la era del "botón eléctrico" en la que se vive en los Estados Unidos de Norteamérica, hay la tendencia a reducir la actividad física al mínimo y existe una creciente evidencia de que los jóvenes sufren prematuramente de atrofia por desuso.