

REVISTA CLÍNICA ESPAÑOLA

Director: C. JIMÉNEZ DÍAZ. Secretarios: J. DE PAZ y F. VIVANCO

Redacción: Antonio Maura, 13, Madrid / Administración y Correspondencia: Editorial Científico Médica

TOMO XI

30 DE DICIEMBRE DE 1943

NÚM. 6

REVISIONES DE CONJUNTO

NUEVOS ASPECTOS DEL METABOLISMO INTERMEDIARIO DE LOS HIDRATOS DE CARBONO

F. GRANDE COVIÁN

Instituto de Investigaciones Médicas. Director: PROFESOR.
C. JIMÉNEZ DÍAZ. Sección de Fisiología

El importante papel fisiológico de los hidratos de carbono, se debe a su propiedad de servir como fuente de energía para el organismo animal. Todas las reacciones productoras de energía en las células animales derivan, en efecto, de manera más o menos directa de los hidratos de carbono, o mejor de su desintegración; tanto si ésta se verifica por un mecanismo anaeróbico (glicolisis), como si lo hace por la vía de la oxidación.

Así como las proteínas y las grasas además de poder servir como fuentes de energía, tienen otras propiedades, cuales son su participación en la constitución de las estructuras orgánicas y el característico papel de reserva de las segundas; los hidratos de carbono por el contrario, actúan en los organismos superiores casi exclusivamente como productores de energía, siendo muy limitada la capacidad del organismo animal para mantener reservas adecuadas de estos principios inmediatos. En consonancia con este papel fisiológico, gozan los hidratos de carbono de la propiedad de ser los únicos principios inmediatos directamente utilizables por los tejidos periféricos del organismo de los animales superiores. Mientras las proteínas y las grasas necesitan sufrir en el hígado una serie de transformaciones previas, antes de convertirse en substancias aprovechables por los tejidos periféricos, los hidratos de carbono pueden ser utilizados directamente por éstos tal como llegan del aparato digestivo. Nada expresa tan claramente estas características fisiológicas de los hidratos de carbono como una frase de LUNDSGAARD (1941) en la que se definen estos principios inmediatos como "los únicos alimentos de la economía metabólica del organismo animal, que pueden ser consumidos en crudo"; los demás necesitan como afirma el in-

vestigador danés "una condimentación conveniente en la cocina hepática, antes de ser consumidos".

Los hidratos de carbono merecen por tanto muy justificadamente el título de combustibles de la vida que les dió MACLEOD (1928) en su clásica y famosa monografía.

En condiciones normales el organismo animal consume de manera continuada material hidrocarbonado de cuya utilización deriva en último resultado la energía necesaria para el mantenimiento de las funciones orgánicas. Las necesidades hidrocarbonadas del organismo aumentan de modo considerable en algunas circunstancias, por ejemplo, durante el ejercicio muscular. En estas condiciones, la energía necesaria para mantener el trabajo mecánico del organismo se deriva en su parte más importante de la oxidación del material hidrocarbonado, según muestran nuestros actuales conocimientos. El corazón, el riñón y otras vísceras consumen continuamente hidratos de carbono, pero sobre todo es especialmente digno de mención el caso de los centros nerviosos, que parecen incapaces de utilizar todo otro combustible metabólico que no sea los hidratos de carbono.

La utilización continuada de material hidrocarbonado en el organismo animal exige la existencia en el mismo de un delicado mecanismo regulador, encargado de ir cediendo a la sangre en forma de glicosa el material hidrocarbonado que va siendo utilizado por los tejidos periféricos, asegurando con ello el mantenimiento de una concentración glicémica constante y por tanto la normalidad del aporte hidrocarbonado a la periferia. Las bien conocidas investigaciones de MANN y MAGATH (1923) y las más recientes de SOSKIN (1941) han demostrado que el papel central en este mecanismo regulador, corresponde al hígado. En efecto, el animal hepatectomizado muestra una caída continua del nivel glicémico, que constituye una clara expresión del consumo de glicosa por los tejidos extrahepáticos. El funcionamiento de la homeostasis hepática requiere a su vez la acumulación en esta víscera de una cierta reserva hidrocarbonada en forma de glicógeno. La reserva hidrocarbonada del organismo, según ya se-

ñalamos y a diferencia de lo que ocurre con las grasas, es, sin embargo, muy escasa para sufragar el consumo en condiciones extremas y por ello la regulación glicémica fracasaría si el hígado no poseyera además la posibilidad de producir hidrocarbonados u otros combustibles, a expensas de los demás principios inmediatos. El mecanismo productor de hidratos de carbono a partir de los otros principios inmediatos se denomina como es bien sabido con el nombre de gliconeogénesis.

El conocimiento de los mecanismos fisiológicos que aseguran la constancia del nivel glicémico y su regulación hormonal y nerviosa, constituye solamente una parte de la fisiología del metabolismo de los hidratos de carbono. Para conocer por completo dicha cuestión es preciso entrar en el estudio de los mecanismos químicos que participan en el proceso de utilización de estos principios inmediatos. El proceso íntimo de la utilización de los glicidos por los tejidos animales, comprende toda una serie de reacciones químicas cuya característica es, la de ir transformando las moléculas hidrocarbonadas en otras más pequeñas, al mismo tiempo que se va liberando escalonadamente la energía acumulada en aquéllas. De este modo, llegamos a los productos finales del metabolismo glicídico, que son como es bien sabido, el anhidrido carbónico y el agua.

Sin entrar de momento en detalles y atendiendo solamente al resultado final podemos considerar que la oxidación de los glicidos se verifica según la simple reacción siguiente:



en esta reacción por cada seis mol. de oxígeno consumidos aparecen seis mol. de carbónico, lo que quiere decir que el cociente respiratorio tiene un valor igual a la unidad. En la reacción se liberan teóricamente alrededor de 750 calorías que corresponden a unas cinco por cada litro de oxígeno consumido. Esta reacción que comentamos no representa, como acabamos de decir, más que la totalidad del proceso de una manera global; pero en realidad, lo que desde el punto de vista fisiológico interesa más a nuestra exposición es el conocimiento de las etapas intermedias que atraviesa la molécula hidrocarbonada en su degradación. Por otra parte, teniendo en cuenta los actuales conocimientos sobre el mecanismo de las oxidaciones biológicas, debe advertirse que el oxígeno gastado en la anterior reacción no va a emplearse en realidad para formar CO_2 , sino que actúa como acceptor de H. No existe por tanto en realidad una relación genética entre el carbónico desprendido y el oxígeno consumido. La etapa final de carbónico y agua la alcanza la molécula hidrocarbonada después de sufrir una cantidad considerable de transformaciones, cuyo mecanismo constituye la esencia íntima de la respiración celular. El estado actual del conocimiento del metabolismo intermedio de los glicidos y más exactamente, el de aquellos aspectos del mismo que nos interesa tratar aquí, se deriva principalmente de los estudios realizados en la musculatura. Los datos más importantes acerca de las etapas que atraviesa la degradación de los glicidos en el organismo animal proceden, en efecto, de los estudios sobre el metabolismo muscu-

lar. Más recientemente un nuevo aspecto del metabolismo intermedio de los hidratos de carbono han sido revelados por los estudios acerca del comportamiento de dicho metabolismo en el sistema nervioso de los animales en avitaminosis B₁. Por ello antes de entrar de lleno en el estudio de los problemas que han de ocupar nuestra atención, deseamos exponer un breve resumen de la situación actual de nuestros conocimientos acerca de la degradación de los glicidos en el músculo, y en el sistema nervioso de los animales en avitaminosis B₁, en cuanto pueda servir de base para aclarar los aspectos del metabolismo hidrocarbonado que nos interesa poner de manifiesto.

LOS ESTUDIOS DEL METABOLISMO MUSCULAR

Los estudios del metabolismo muscular y de los tejidos tumorales (MEYERHOF, WARBURG) han demostrado que la degradación de los hidratos de carbono se verifica por dos grupos principales de reacciones, aeróbicas y anaeróbicas. Aunque el conocimiento del papel de la fermentación como fuente de energía y sus relaciones con la respiración, data ya de los trabajos memorables de PASTEUR, la aplicación al metabolismo de los tejidos animales corresponde sobre todo a los trabajos de los mencionados autores alemanes. La musculatura y los tejidos tumorales, entre otros, poseen la propiedad de producir energía anaerobicamente, por degradación de los hidratos de carbono sin intervención del oxígeno y liberando ácido láctico a expensas del glicógeno existente en dichos tejidos. Este proceso se ha denominado como es bien sabido glicolisis anaeróbica. Una parte de la substancia formada durante la glicolisis, oxidándose después en la fase aeróbica suministra la energía necesaria para asegurar la resíntesis del glicido inicial, que de este modo sólo se gasta en una parte correspondiente a la cantidad del producto de la glicolisis que ha experimentado la oxidación. La relación entre el consumo de oxígeno y la desaparición del producto de la degradación anaeróbica del hidrato de carbono, así como el aspecto energético de la reacción ha sido estudiado principalmente por MEYERHOF en la musculatura. La actividad anaeróbica en este tejido se acompaña de la desaparición de una cierta cantidad de glicógeno con formación de una cantidad de ácido láctico y liberación de energía. En la fase aeróbica una parte del láctico formado se oxida mientras el resto va a resintetizar una parte del glicógeno desaparecido, a expensas de la energía liberada en la oxidación. El cociente ácido láctico desaparecido, ácido láctico oxidado o cociente de MEYERHOF, alcanza un valor que oscila entre tres y seis, lo que quiere decir, que según las circunstancias se oxida entre un tercio y sexto del ácido láctico formado, suministrando esta oxidación la energía necesaria para la resíntesis de los dos tercios o cinco sextos restantes.

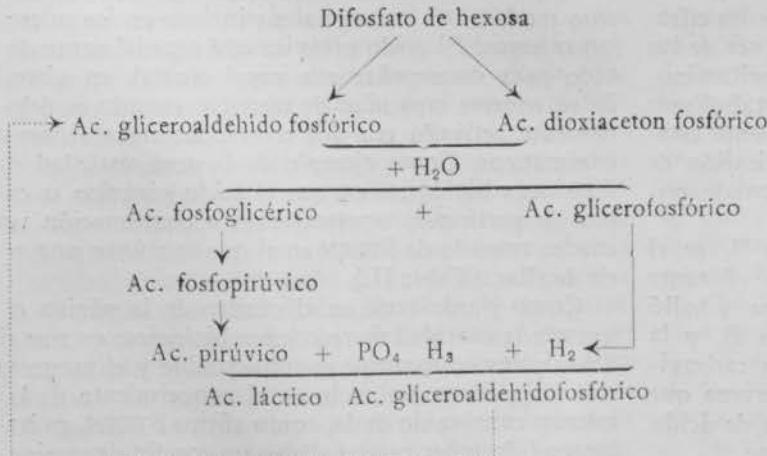
El estudio de la degradación de los hidratos de carbono en la musculatura había alcanzado un progreso considerable hacia 1930. En esta época se admitía firmemente que la degradación anaeróbica del glicógeno desembocaba en la formación de ácido lá-

tico, después de atravesar una serie de etapas entre las que figuraban como más importantes las de formación de ésteres hexosofósforicos. El balance químico realizado por MEYERHOF en la musculatura, suministró resultados concordantes con los estudios miotérmicos de HILL, lo que vino a suministrar un apoyo importante en favor del papel del ácido láctico en el metabolismo muscular. El desarrollo de la investigación y el descubrimiento de la participación de nuevas substancias en los cambios químicos que acompañan a la actividad muscular y en cuyo estudio no podemos detenernos, vinieron a llamar la atención acerca del papel de otros intermediarios en el proceso de degradación muscular de los hidratos de carbono.

En 1933 aparece el trabajo fundamental de EMBDEN, DEUTICKE y KRAFT en el que por primera vez se demuestra de modo definitivo el importante papel del ácido pirúvico como precursor del ácido láctico en la glicolisis muscular. El esquema propuesto por los autores alemanes para explicar el mecanismo de la glicolisis ha sido confirmado y ampliado posteriormente por otros autores. Poco después de publicado el trabajo a que nos referimos, MEYERHOF y MCEACHERN demostraron la acumulación de ácido pirúvico en los extractos musculares incubados con glicógeno o difosfato de hexosa y añadidos de sulfato, demostrando además, que el pirúvico formado es realmente un intermediario y no un producto de deshidrogenación del ácido láctico.

Las demás reacciones han sido demostradas y su mecanismo cuidadosamente estudiado aceptándose hoy en líneas generales el esquema de EMBDEN con ligeras variantes. En el esquema de la glicolisis recientemente propuesto por MEYERHOF se hace notar la reacción del ácido fosfopirúvico con la hexosa o el monofosfato de hexosa para formar difosfato de hexosa; reacción que explica la acumulación de un mol. de difosfato de hexosa que se observa durante la glicolisis en los extractos musculares.

Tabla 1. — ESQUEMA DE LA GLICOLISIS MUSCULAR, SEGÚN EMBDEN



No es nuestro propósito discutir en este lugar el importante papel del ácido pirúvico en la glicolisis, ni tampoco describir las reacciones que se verifican durante dicho proceso ni las propiedades de los sistemas enzimáticos que las catalizan. Aunque todos

estos datos son del mayor interés para el conocimiento exacto del metabolismo muscular nos alejan de nuestro objetivo primordial que no es otro, que poner de relieve la participación de algunos intermedios en el proceso de utilización del material hidrocarbonado.

En el breve resumen que acabamos de hacer puede observarse el importante papel que al ácido pirúvico corresponde como precursor del láctico en la glicolisis muscular. El ácido pirúvico, por otra parte, puede presentarse también como un producto de oxidación del ácido láctico gracias a la acción de la láctico-deshidrogenasa; fermento cuya presencia ha sido demostrada en diversos tejidos. Dicha oxidación se verifica según la reacción



El mecanismo de esta reacción y la participación en la misma de ciertos coenzimas han sido bien estudiados. Por lo que a nosotros interesa queremos señalar tan sólo que la existencia de esta reacción enseña que el pirúvico es susceptible de actuar también como intermediario en la oxidación de los productos de la glicolisis anaeróbica, lo que quiere decir que esta substancia participa tanto en la degradación anaeróbica de los glicídos, como en la oxidación de los mismos.

EL METABOLISMO HIDROCARBONADO EN LA AVITAMINOSIS B₁

Muchos de nuestros actuales conocimientos acerca del metabolismo intermedio de los hidratos de carbono se han adquirido estudiando las alteraciones producidas en el mismo en los animales que padecen un cuadro de avitamínosis B₁. Por esta razón queremos exponer en este lugar, aunque sea muy brevemente, el desarrollo de nuestros conocimientos sobre la cuestión.

Desde la identificación de la vitamina B₁ o factor termolábil del complejo vitamínico B, se puso de manifiesto la estrecha relación entre la actividad fisiológica de esta vitamina y el metabolismo hidrocarbonado y fué FUNK uno de los primeros en llamar la atención sobre estas relaciones. Observaciones de SURE y SMITH en 1929 demostraron que las ratas jóvenes con polineuritis experimental poseen una cantidad de glicógeno hepático inferior a la que se observa en las ratas normales de su misma edad. PUGLIESE en la misma época (1928-29) observó también una disminución del glicógeno hepático y muscular, así como una elevación de la lactacidemia. BICKEL y COLLAZO en el año 1930 demostraron que la inyección de vitamina B₁ favorece la fijación del glicógeno hepático cuando se administra simultáneamente glicosa.

Observaciones semejantes fueron realizadas en la especie humana por HAYASAKA y otros autores japoneses (1930), demostrando que la resíntesis del ácido láctico inyectado se verifica más lentamente

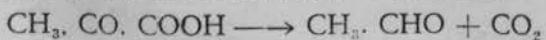
en los sujetos beribéricos que en los normales.

El papel de la vitamina B₁ en el metabolismo hidrocarbonado comenzó a aclararse cuando GAVRIELSCU y PETERS demostraron en 1931, que el tejido cerebral del pichón beribérico en presencia de glicosa mostraba una disminución marcada del consumo de oxígeno. Este hallazgo y los posteriores de KINNERSLEY y PETERS vinieron a demostrar la existencia de una evidente alteración del metabolismo hidrocarbonado en los centros nerviosos de los animales beribéricos. Los mismos autores pudieron demostrar el restablecimiento de la respiración del tejido cerebral beribérico incubado en presencia de ácido láctico, cuando se añade vitamina B₁ (efecto catatolínico). En opinión de los investigadores ingleses el papel de la vitamina B₁ debe considerarse relacionado con el sistema de la lácticooxidasa del cerebro de pichón. La cuestión experimentó un cambio sensacional cuando MEIKLEJOHN descubrió en 1933, que la adición de vitamina B₁ a la suspensión de tejido cerebral en solución de ácido láctico, si bien produce un aumento de la respiración, no aumenta la velocidad de desaparición del ácido láctico.

Por otra parte, BOYLAND, pudo demostrar que la vitamina B₁ no actuaba como coenzima de la lácticodeshidrogenasa. La atención de los investigadores se separó entonces del ácido láctico para concentrarse sobre el ácido pirúvico, cuyo papel en el metabolismo hidrocarbonado poco conocido hasta entonces, comenzaba a ponerse de manifiesto. Tras algunas dificultades, pudo demostrarse por PETERS y SINCLAIR en 1933, la acumulación de ácido pirúvico en el cerebro del pichón avitaminósico. Al mismo tiempo, pudieron demostrar los autores ingleses la participación del ácido pirofosfórico en el mecanismo de acción de la vitamina B₁. Esta vitamina se mostró, en efecto, capaz de rebajar, en ciertas condiciones, la cifra de ácido pirúvico en el cerebro beribérico, lo que condujo a admitir que la función de la misma consiste en activar la degradación del ácido pirúvico, probablemente por un proceso de naturaleza fermentativa.

Investigaciones de distintos autores vinieron a confirmar la existencia de una elevación de las cifras de ácido pirúvico en la sangre y los humores de los animales y sujetos humanos afectados de avitaminosis B₁. El papel de esta vitamina en el metabolismo del ácido pirúvico quedó con ello sólidamente establecido, viéndose así una explicación de los trastornos del metabolismo hidrocarbonado observados en dicha avitaminosis.

El mecanismo de acción de la vitamina B₁ en el metabolismo del ácido pirúvico tardó no obstante en ser dilucidado. La solución del problema se halló al estudiar las relaciones entre la vitamina B₁ y la co-carboxilasa; es decir el cofermento de la carboxilasa, enzima existente en la levadura de cerveza que tiene por misión acelerar la transformación de ácido pirúvico en acetaldehído, según la reacción:



Fué el autor finlandés SIMOLA el primero en observar una relación entre la co-carboxilasa y la vitamina B₁, al demostrar en 1932, que las ratas en carencia experimental de dicha vitamina, poseían un

menor contenido de carboxilasa en sus órganos que los animales normales. En 1937, LOHMANN y SCHUSTER, consiguieron un avance definitivo al identificar la co-carboxilasa de la levadura como un éster difosfórico de la tiamina o vitamina B₁; consiguiendo además sintetizar la co-carboxilasa a partir de sus componentes, tanto por vía química como por vía enzimática. La prueba definitiva de la actividad fisiológica de la co-carboxilasa no fué, sin embargo, obtenida hasta 1939 en cuyo año BANGA, OCHOA y PETERS consiguieron demostrar que en ciertas condiciones la co-carboxilasa es más eficaz que la vitamina B₁, como estimulante de la oxidación del piruvato en el cerebro de pichón. Al mismo tiempo demostraron también estos autores que el efecto obtenido en ciertas circunstancias por la adición de vitamina B₁, se debe a la transformación previa de ésta en co-carboxilasa. La hipótesis de que la forma activa de la vitamina B₁ en los tejidos animales es la co-carboxilasa quedó con esto demostrada.

El mecanismo químico de la reacción catalizada por la co-carboxilasa o lo que es lo mismo, el mecanismo de acción de la vitamina B₁ sobre la desaparición del pirúvico en los tejidos animales, es aún objeto de discusión y de él nos ocuparemos en detalle dentro de un momento al tratar más de cerca el metabolismo del ácido pirúvico.

EL PAPEL DEL ÁCIDO PIRÚVICO

El estudio de la glicólisis muscular y el de la acción de la vitamina B₁ en el metabolismo hidrocarbonado que acabamos de reseñar rápidamente, indican con gran claridad el papel importante que al ácido pirúvico corresponde como intermediario en dicho metabolismo. Este cetoácido ocupa, en efecto, una posición única entre los intermediarios del metabolismo celular, no sólo aparece entre los productos de degradación de los glicidos sino que es capaz de participar en otras reacciones como las de transaminación y formación de cuerpos cetónicos y aún otras que se verifican no sólo en el organismo animal sino también en los vegetales e incluso en los microorganismos. El ácido pirúvico está especialmente dotado para desempeñar este papel central, en virtud de su enorme capacidad de reacción, cuando es debidamente activado con los correspondientes sistemas enzimáticos. Como ejemplo de la gran variedad de reacciones biológicas en que el ácido pirúvico es capaz de participar, representamos a continuación un cuadro tomado de STERN en el que se reúnen una serie de ellas. (Tabla II.)

Como puede verse en el cuadro de la página siguiente la cantidad de reacciones biológicas en que el ácido pirúvico participa es considerable y el progreso más importante realizado en el conocimiento de las mismas consiste sin duda, como afirma STERN, en haber podido reducir todas ellas a un común denominador. La decarboxilación anaeróbica con formación de acetaldehído, la decarboxilación oxidativa con formación de ácido acético y la dismutación a ácidos láctico y acético con producción de CO₂, son todas reacciones en las que el pirofosfato de tiamina funciona como coenzima. Ésta es probablemente la más

Tabla II.—REACCIONES BIOLÓGICAS EN LAS QUE PARTICIPA EL ÁCIDO PIRÚVICO

REACCIÓN	MATERIAL	CONDICIONES	AUTOR
Pirúvico \rightarrow acetaldehido + CO	Levadura	Aeróbica y anaeróbica	NEUBÉRG
Pirúvico + 2,5 O ₂ \rightarrow 3 CO ₂ + H ₂ O.	Cerebro	Aeróbica	PETERS y LONG
Pirúvico + 0,5 O ₂ \rightarrow acético + CO ₂	Cerebro y gonococo	Aeróbica	PETERS y BARRON
2 pirúvico + H ₂ O \rightarrow láctico + acético + CO ₂ .	Cerebro y gonococo	Anaeróbica y aeróbica	KREBS y LONG
Pirúvico + 2H \rightleftharpoons láctico	Músculo y tumores	Anaeróbica y aeróbica	MEYERHOFF y WARBURG
Pirúvico + oxalacético \rightarrow cítrico	Músculo	Anaeróbica	KREBS
2 Pirúvico \rightarrow acético + fórmico.	Estreptococo	Anaeróbica	BARRON
2 pirúvico + glutámico \rightarrow alanina + ácido alfa-cetoglutárico	Músculo	Anaeróbica	BRAUNSTEIN
2 pirúvico \rightarrow succínico \rightarrow fumárico \rightarrow málico \rightarrow oxalacético \rightarrow pirúvico + CO ₂	Riñón	Aeróbica	ELLIOT
Pirúvico + H ₂ O ₂ \rightarrow acético + CO ₂ + H ₂ O	Neumococo	Aeróbica	SEVAG
2 pirúvico \rightarrow acetooacético.	Hígado	Aeróbica	EMBDEN
2 pirúvico \rightarrow beta-hidroxibutírico	Músculo	Anaeróbica	KREBS
2 pirúvico \rightarrow succínico	Testículo	Anaeróbica	KREBS

importante característica de todas las reacciones biológicas del ácido pirúvico.

Un estudio importante del metabolismo del ácido pirúvico en los tejidos animales y las bacterias ha sido publicado por BARRÓN y LYMAN en el que se demuestra que el destino metabólico de este ácido depende, entre otros factores, de la tensión de oxígeno y de la naturaleza de los sistemas enzimáticos existentes en las células. En las dotadas de sistemas más simples; por ejemplo, en el estafilococo hemolítico, el ácido pirúvico es oxidado a ácido acético y carbónico en presencia de oxígeno, dismutándose en cambio en acético y fórmico en presencia de nitrógeno. En los sistemas más complicados la dismutación aeróbica es análoga a la expuesta; pero la anaeróbica conduce a la formación de los ácidos láctico y acético con liberación de CO₂. La relación entre la oxidación y la dismutación del pirúvico es designada por BARRÓN y LYMAN con el nombre de coeficiente de oxidismutación y la magnitud del mismo está gobernada por la tensión de oxígeno actuando la difosfotiamina como factor necesario en ambas reacciones. En el momento actual numerosas observaciones, recogidas sobre todo por BARRÓN y sus colaboradores, parecen demostrar en efecto, que la difosfotiamina cataliza toda, o al menos la mayoría de las reacciones biológicas del ácido pirúvico.

El conocimiento del metabolismo de este ácido debe mucho a los estudios realizados por LIPMANN en las bacterias. Trabajando con bacterias lácticas (*B. Delbrücki*) ha demostrado este autor que la deshidrogenación del ácido pirúvico va acoplada a la fosforilación del ácido adenílico. Este proceso constituye también un importante mecanismo de fosforilación en los tejidos animales, como ha sido demostrado por OCHOA en el cerebro. Según el autor español la oxidación del pirúvico se acopla a la fosforilación del ácido adenílico, el cual se transforma a su vez en ácido adenosin-polifosfórico que actúa como transportador de fófato para la fosforilación de la glicosa, o el monofósfato de hexosa. El hecho de que la fosforilación del ácido adenílico sea un paso obligado en la etapa de oxidación del pirúvico, hace de esta última reacción uno de los

más importantes mecanismos en la utilización por los tejidos de la energía respiratoria. Este proceso parece guardar por otra parte, cierta analogía con las reacciones de los nucleótidos piridínicos durante la fermentación.

Desde el punto de vista del metabolismo animal una de las más importantes reacciones entre las señaladas en la tabla anterior, es la consistente en la transformación del ácido pirúvico en ácido cítrico, reacción que ha sido estudiada con gran ahínco por KREBS y sus colaboradores en los últimos años. Las investigaciones de KREBS y JOHNSON han derivado la atención de los investigadores hacia el estudio de las relaciones entre las etapas finales del catabolismo hidrocarbonado y el papel del sistema de catalizadores en C₄, cuya importancia en la respiración celular ha sido puesta de manifiesto por el investigador húngaro SZENT-GYÖRGYI. La teoría de KREBS se basa en la observación de que al añadir pequeñas cantidades de ácido cítrico a la papilla de músculo pectoral de pichón, se obtiene un aumento de la utilización de los hidratos de carbono. El ácido cítrico ejerce aquí un efecto catalítico según los autores. En opinión de KREBS, el ácido oxalacético, que es el producto más oxidado en la serie de ácidos dicarboxílicos de SZENT-GYÖRGYI, es capaz de combinarse con el ácido pirúvico para formar cítrico y éste a su vez, después de ciertas transformaciones, va a producir de nuevo una molécula de oxalacético, la cual es susceptible de combinarse nuevamente con otra molécula de pirúvico y así sucesivamente. La utilización del ácido pirúvico es debida, por tanto, según KREBS, a la marcha de este proceso cíclico de formación de ácido cítrico que es designado por el autor con el nombre de ciclo del ácido cítrico. El curso de las reacciones que componen dicho ciclo se representa en la tabla III tomada de KREBS.

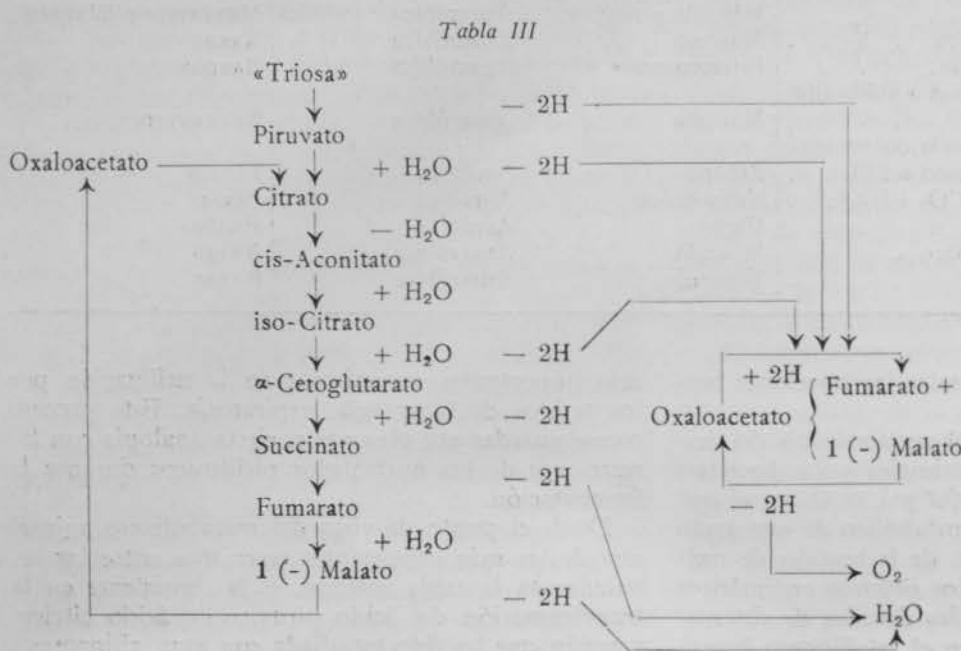
En el esquema de la página siguiente pueden observarse las distintas reacciones constituyentes del ciclo del ácido cítrico. La observación del mismo pone de manifiesto el papel del ciclo de SZENT-GYÖRGYI en la oxidación de los productos intermedios del mismo. La reacción total comprende, como se ve, una serie de deshidrogenaciones, tres de las cuales

se realizan con la participación del ciclo de SZENT-GYÖRGYI. Este último ciclo se repite, por tanto, tres veces por cada ciclo del ácido cítrico y, por tanto, la oxidación completa de una molécula de triosa o más exactamente de ácido pirúvico, requiere el desarrollo completo de un ciclo de KREBS y de tres ciclos de SZENT-GYÖRGYI. En el ciclo de KREBS el ácido cítrico, además de actuar como catalizador,

realizados sobre la musculatura pectoral del pichón. Mientras KREBS y JOHNSON, por una parte, y KNOOP y MARTIUS por otra, pretenden haber demostrado la formación de ácido cítrico a partir de oxalacético y el pirúvico, BREUSCH no ha podido observar síntesis de cítrico en la musculatura en diversas condiciones experimentales. De la misma manera THOMAS se pronuncia en contra de la existencia del ciclo del ácido cítrico.

El riñón parece ser uno de los tejidos que muestran mayor capacidad para formar cítrico; pero el cerebro, hígado y pulmón sólo forman cantidades escasas en presencia de elevadas concentraciones de piruvato y oxalacetato.

Los estudios de HALLMAN y SIMOLA han demostrado una activa síntesis de cítrico en la papilla de corazón de mamífero. Más recientemente HALLMANN, en un extenso estudio sobre la formación y destrucción del ácido cítrico en las papillas de tejidos animales *in vitro*, ha demostrado que muchos de ellos, sobre todo el corazón, riñón, músculo es-



actúa también como intermediario y de hecho su participación en este proceso demuestra que el ácido cítrico debe ser considerado justamente como un intermediario en el metabolismo de los hidratos de carbono.

LA IMPORTANCIA FISIOLÓGICA DEL CICLO DEL ÁCIDO CÍTRICO

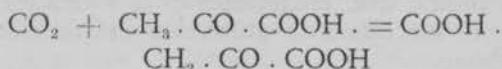
La importancia fisiológica del ciclo del ácido cítrico en el proceso final de degradación de los hidratos de carbono es, pues, evidente, si se admite su presentación en los tejidos animales en la forma pretendida por el autor. Uno de los más importantes aspectos del metabolismo intermedio de los hidratos de carbono que queremos discutir en este trabajo, es justamente el del papel que al ácido cítrico corresponde en la degradación de los glicidos en el organismo animal. Los argumentos existentes hasta el día son aún incompletos y en muchos casos contradictorios. El valor de muchos de los resultados obtenidos hasta el presente se encuentra muy limitado por derivarse de experiencias realizadas en cortes, papillas y extractos de tejidos, cuyas condiciones distan mucho de las que deben imperar en los tejidos del organismo animal entero. Estas experiencias tienen ciertamente un valor extraordinario para el conocimiento de las reacciones metabólicas y el de los sistemas enzimáticos que las catalizan; pero no bastan para aclarar el papel fisiológico de los mismos en el organismo entero.

La mayor parte de nuestros actuales conocimientos acerca del ciclo del ácido cítrico derivan de estudios

quelético, testículo, suprarrenal, cerebro, timo, pulmón, hígado y bazo, son capaces de formar ácido cítrico. En general la formación más intensa ha sido observada en estos tejidos por la adición de ácido oxalacético.

La intervención del ciclo del ácido cítrico en el metabolismo de distintos órganos ha sido demostrada por diversos autores. En 1940, SMITH, trabajando en el laboratorio de KREBS, pudo demostrar que el corazón de mamífero es capaz de oxidar el ácido pirúvico por la vía del ácido cítrico. El consumo de piruvato por el corazón aislado de mamífero había sido demostrado por BRAUN-MENÉDEZ y colaboradores empleando el preparado corazón-oxygenador de EVANS, GRANDE y HSU. Empleando papilla de corazón de cordero encontró SMITH que la desaparición aeróbica del ácido pirúvico, y el consumo de oxígeno en presencia de este ácido, son inhibidos por el malonato, lo que constituye un argumento en pro de la existencia del ciclo del ácido cítrico. De la misma manera la adición de fumarato contrarresta la acción inhibidora del malonato, mientras las concentraciones elevadas de piruvato conducen a la formación de citrato. Las papillas de corazón utilizan el citrato añadido en presencia de O₂ y también anaerobicamente cuando se añade oxalacetato. Todas estas observaciones constituyen otras tantas pruebas de la existencia en el corazón de las reacciones que componen el ciclo del ácido cítrico. En el testículo y el cerebro, KREBS y colaboradores, han podido demostrar algunas de las reacciones del ciclo; pero no es seguro que la oxidación del pirúvico siga exactamente esta vía en dicha víscera. Las

importantes experiencias de BANGA, OCHOA y PETERS parecen indicar que el ciclo del ácido cítrico no tiene lugar en el tejido cerebral, aunque sí deben realizarse en el mismo, algunas de las reacciones que le componen. La existencia del ciclo del ácido cítrico en el músculo y el hígado han sido demostradas por KREBS y EGGLESTON y por EVANS, si bien ambos tejidos demuestran ciertas diferencias por lo que se refiere a su comportamiento frente a la utilización de ácido pirúvico en los animales en avitaminosis B₁. El estudio de ésta, ha llevado a KREBS y EGGLESTON a sostener que la diferencia entre el músculo y el hígado radica, en que el segundo es capaz de formar ácido oxalacético a partir del pirúvico y el carbonílico del medio, según la reacción:



Esta reacción es catalizada por la vitamina B₁, o más exactamente por su éster pirofosfórico, según demuestran las experiencias en el hígado de los animales en avitaminosis. La reacción, no obstante, no debe tener lugar en la musculatura según señalamos, por cuanto la vitamina B₁ es incapaz de ejercer efecto alguno sobre el consumo de piruvato en la musculatura del animal avitaminósico. KREBS y EGGLESTON deducen de estos hechos que la formación de ácido oxalacético a expensas del pirúvico es una reacción exclusiva del hígado, que no tiene lugar en la musculatura. Estas observaciones tienen por otra parte gran interés por cuanto confieren a la vitamina B₁ un papel parecido al que ejerce en la levadura. En opinión de KREBS la acción fundamental de la vitamina B₁ en el organismo animal consiste en formar el cofermento del sistema enzimático encargado de la carboxilación del ácido pirúvico con formación de oxalacético. La acción del éster pirofórico de la tiamina sería por tanto muy parecida en la levadura y en los tejidos animales; catalizando en aquéllas la decarboxilación del pirúvico con formación de aldehido acético, y en éstos la carboxilación con formación de ácido oxalacético. Aunque la existencia de esta reacción últimamente mencionada en algunos tejidos animales, y su relación con la vitamina B₁, parecen indudables según los trabajos de KREBS EGGLESTON, es también evidente que la vitamina B₁ tiene acciones mucho más amplias y que, como arriba hemos indicado, la difosfotiamina debe colaborar en la catálisis de todas o casi todas las reacciones biológicas del ácido pirúvico, incluyendo la de simple condensación.

La importancia del ácido cítrico para la respiración de la musculatura parece fuera de toda duda al menos en las papillas de músculo de pichón. Una derivación importante de los estudios sobre el ciclo del ácido cítrico ha conducido recientemente a relacionar dicho ciclo con el papel fisiológico de la insulina. Ya en 1938 observaron KREBS y EGGLESTON, que la insulina es capaz de acelerar la respiración del músculo de pichón *in vitro*. Aunque este efecto no fué comprobado por otros autores, en 1940, STARE y BAUMANN, realizaron una serie de experiencias que vinieron a demostrar la importancia de la insulina en la respiración del músculo, en relación con algu-

nos de los componentes del ciclo del ácido cítrico. Según los autores americanos, la insulina es un factor indispensable en el sistema de respiración muscular, y el efecto estimulante que esta hormona ejerce sobre el consumo de oxígeno del músculo es inhibido en presencia de malonato, lo que hace pensar en su relación con el sistema de ácidos en C₄. Aunque BAUMANN y STARE afirman que el ciclo del ácido cítrico no es esencial en la respiración de la musculatura, no por ello es menos cierto que el efecto de la insulina sobre la respiración muscular debe estar relacionado de algún modo con algunas de las substancias que intervienen en el ciclo. El interés de la cuestión sube de punto si se considera que STARE y BAUMANN han observado también, que el malonato es capaz de antagonizar el efecto hipoglicemiantre de la insulina. Creemos por tanto que es lícito pensar que estas observaciones constituyen los primeros pasos en un importante camino, que quizás nos puedan conducir hacia una nueva concepción en el importante problema del mecanismo de acción de la insulina.

LA SIGNIFICACIÓN FISIOLÓGICA DE LOS ÁCIDOS PIRÚVICO Y CÍTRICO, EN EL METABOLISMO HIDROCARBONADO DEL ANIMAL ENTERO

Las observaciones que acabamos de señalar abren indudablemente nuevas e importantes perspectivas en el estudio del metabolismo hidrocarbonado y la dificultad de aplicar algunos de estos resultados a las condiciones fisiológicas del organismo animal en conjunto, radica a nuestro entender, más en las técnicas empleadas para obtenerlos, que en las discrepancias existentes entre los distintos autores. Ya señalamos en efecto, que todos o casi todos los datos que poseemos, provienen de experiencias realizadas en preparados de cortes, papillas o extractos de tejidos. Los estudios realizados hasta el presente acerca del papel fisiológico de los ácidos pirúvico y cítrico en el organismo animal o humano, son relativamente escasos, y si se exceptúan ciertas observaciones sobre el recambio de dichas substancias en algunos estados de avitaminosis, nuestros conocimientos acerca de la cuestión se limitan casi exclusivamente a las investigaciones realizadas últimamente por los autores escandinavos de las escuelas de SIMOLA en Helsinki y la de nuestro maestro el profesor THUNBERG, en Lund.

Por lo que al pirúvico respecta, sabemos que su concentración en la sangre y humores aumenta en la avitaminosis B₁, tanto en los animales de experimentación como en los sujetos humanos. Estudios recientes de algunos autores americanos indican que es posible observar también un aumento de la eliminación de pirúvico por la orina en estas circunstancias (SHILS, MCCOLLUM, HARPER y DEUEL).

En 1941, BUEDING, STEIN y WORTIS, observaron que la ingestión de glicosa en los individuos normales va seguida de una elevación de la piruvemia, que se hace más marcada en aquellos sujetos que muestran signos de deficiencia vitaminica B₁. En sentir de los autores americanos esta elevación de la piruvemia debe considerarse como una prueba de la participación del pirúvico como intermediario

en el proceso de utilización de la glicosa ingerida. Hace poco más de un año, BUEDING y sus colaboradores, pudieron demostrar además, que los animales diabéticos no responden con elevación de la piruvemia a la ingestión de azúcar y que dicha elevación se restablece si el animal recibe insulina.

Los conocimientos con respecto a la citremia no son tampoco muy abundantes, después de los trabajos iniciales de THUNBERG sobre la citremia en los individuos sanos y enfermos y de los de sus discípulos GEMMILL, OSTBERG, GRONWALL y ALWALL sobre la distribución del ácido cítrico en distintos tejidos y humores, el estudio más importante es sin duda el de MORTENSSON. Este autor ha estudiado con gran detalle el metabolismo del ácido cítrico en los animales de experimentación. El investigador sueco ha podido confirmar la capacidad del organismo animal para metabolizar el ácido cítrico inyectado, atribuyendo al riñón un papel preponderante en la destrucción de dicha substancia. La capacidad del organismo animal para utilizar el ácido cítrico administrado y para formar dicho ácido era ya bien conocida. Según MORTENSSON el ácido cítrico debe formarse de una manera continuada en la musculatura squeleática, siendo destruido en parte en el hígado y en el riñón. El autor sueco estudia muy detalladamente las relaciones del ácido cítrico con el metabolismo proteico y con el equilibrio ácido-base. Investigaciones recientes de DICKENS demuestran que el ácido cítrico se acumula en el esqueleto, lo que hace pensar en su posible intervención en los procesos de la calcificación.

Hace poco tiempo SOBER, LIPTON y ELVEHJEM han demostrado que las ratas en avitaminosis B₁ eliminan menos cítrico que las normales, lo que constituiría un buen argumento en favor de las relaciones entre pirúvico y cítrico en el organismo animal. Posteriormente, sin embargo, otros autores no han podido comprobar estos resultados, por lo que no pueden considerarse definitivamente establecidos.

La relación existente entre los ácidos pirúvico y cítrico en el organismo animal y el comportamiento de ambos en las alteraciones del metabolismo hidrocarbonado, son funciones aún muy poco conocidas y no es fácil encontrar en la literatura datos sobre este particular. Desde 1941 venimos dedicando nuestra atención a este problema con la esperanza de recoger datos que nos permitan conocer con mayor exactitud la significación real de aquellos intermediarios en el metabolismo de los hidratos de carbono en el organismo animal. En los primeros estudios, nuestros colaboradores, los doctores OYA y MIÑÓN consiguieron demostrar que la administración de glicosa produce en el perro y el hombre una elevación notable de la citremia. Al mismo tiempo, mis observaciones sobre los cambios de la piruvemia en determinadas circunstancias, y las de BUEDING y colaboradores, ya referidas, nos hicieron pensar en la posible relación entre los aumentos de la citremia y la piruvemia producidos después de la ingestión de azúcar. Con objeto de dilucidar esta cuestión hemos realizado, con el doctor OYA una serie de experiencias en animales normales en las que pudimos demostrar que la inyección de ácido pirúvico va seguida siempre de una manifiesta elevación de la citremia. El tipo de expe-

riencias verificadas no permiten establecer un balance de la proporción existente entre las cantidades de pirúvico inyectado y de cítrico formado, pero creemos que nuestras experiencias constituyen la primera prueba de la capacidad del organismo animal intacto para formar ácido cítrico, cuando se administra pirúvico. En una nueva serie de experiencias cuyos resultados han sido publicados recientemente, hemos podido demostrar que los animales con diabetes experimental por extirpación del páncreas, son también capaces de formar cítrico, cuando se les inyecta ácido pirúvico. La inyección de insulina sola, basta, según nuestras experiencias, para provocar una elevación muy evidente de la citremia, reforzándose este efecto si al mismo tiempo se inyecta glicosa, lo que parece indicar que, efectivamente, la formación del cítrico va asociada a la utilización de los hidratos de carbono.

El hecho de que la insulina no sea necesaria para formar cítrico a expensas del pirúvico y el que su inyección baste para provocar un aumento de aquél, nos hace pensar en que el efecto de la insulina debe realizarse en una etapa anterior a la de la transformación pirúvico-cítrico; etapa que, quizás, pudiera ser la de formación de pirúvico, ya que, como afirman BUEDING y colaboradores, el animal diabético no forma pirúvico cuando recibe glicosa. Las experiencias que realizamos actualmente a este respecto no son todavía completamente demostrativas y parece que los perros diabéticos no han perdido por completo su capacidad de formación de pirúvico. En todo caso, si fuese posible admitir que los animales diabéticos han perdido la capacidad de formación de ácido pirúvico cuando se les inyecta glicosa, nos encontrariamos con que la insulina ejercería su acción favoreciendo de manera indirecta el desarrollo del ciclo del ácido cítrico. Los datos que existen en la actualidad son aún insuficientes y nuestra experiencia personal, como acabamos de indicar, no es aún concluyente.

Son precisos, por tanto, nuevos estudios sobre la cuestión; pero, con todo, creemos que es posible llegar por este camino a una mejor comprensión de este aspecto del problema del metabolismo hidrocarbonado. En los animales en ayunas, la citremia y piruvemia mantienen un nivel constante, lo que hace pensar en la existencia de un mecanismo regulador que establezca un equilibrio entre las velocidades de producción y destrucción de ambos ácidos. El conocimiento de la participación de los distintos órganos en este proceso regulador es aún muy escaso y tan sólo contamos al presente con los datos de MORTENSSON relativos al ácido cítrico. Por nuestra parte, hemos comenzado a estudiar este aspecto de la cuestión, realizando una serie de experiencias encaminadas a determinar el papel de los distintos órganos en la producción y destrucción de los ácidos cítricos y pirúvico. Los datos existentes en la literatura, y nuevas determinaciones practicadas en nuestro laboratorio, enseñan que, tanto el cítrico como el pirúvico tienen un origen predominantemente muscular encontrando siempre cifras más altas en la vena femoral que en la arteria. La sangre venosa recogida durante la excitación farádica de los nervios de la pata contiene mayor cantidad de pirúvico que la que se recoge

en reposo, según hemos observado, confirmando así las observaciones de JOHNSON y EDWARDS, quienes han podido demostrar un aumento de la piruvemia durante el ejercicio muscular intenso.

Los experimentos de MARTENSSON ya referidos hacen recaer sobre el riñón la principal actividad en la destrucción del cítrico. Con el doctor OYA hemos estudiado este problema empleando una preparación a la que denominamos anastomosis portayugular, y en la cual valiéndonos de la heparina y de un sistema de cánula adecuado, podemos llevar la sangre de la porta a la yugular externa. Dicha preparación permite, previa ligadura de la arteria hepática, realizar con bastante eficacia la exclusión funcional del hígado, de manera aguda, y con una alteración de las condiciones hemodinámicas relativamente escasas. Sirviéndonos de esta preparación hemos podido demostrar que la formación de cítrico y pirúvico consecutiva a la administración de glicosa, no se interrumpe por la ausencia del hígado, y además, que la exclusión circulatoria de esta víscera basta por sí sola para dar lugar a una elevación espontánea de la citremia y piruvemia. Estos resultados demuestran, por tanto, que el hígado debe ser el más importante órgano en la de tracción de los ácidos pirúvico y cítrico, y además, que esta víscera no parece necesaria para la producción de dichos ácidos.

La extirpación de ambos riñones antes o después de la exclusión del hígado, no parece alterar en nuestros experimentos los resultados que acabamos de señalar; por lo que, hasta el momento, no podemos confirmar los resultados de MARTENSSON a este respecto. Para explicar las diferencias entre nuestros resultados y los del autor sueco, debe tenerse en cuenta que aquél ha realizado sus experiencias sobre el conejo, animal herbívoro en el cual el metabolismo del ácido cítrico puede presentar diferencias marcadas en relación con otros animales de régimen alimenticio diferente.

LA SIGNIFICACIÓN DE LOS NUEVOS CONOCIMIENTOS DESDE EL PUNTO DE VISTA CLÍNICO

Si el conocimiento acerca del papel fisiológico de los ácidos cítrico y pirúvico es incompleto, la escasez de datos acerca de la significación de estas substancias en condiciones patológicas es también muy marcada. Es innegable, sin embargo, que en el momento actual la determinación de estas substancias en la sangre comienza a interesar a los clínicos y parece incluso, que de ella pueden derivarse datos de valor, por lo que al diagnóstico de ciertos estados patológicos respecta.

Las determinaciones de ácido pirúvico se practican actualmente para el establecimiento del diagnóstico de los estados de deficiencia vitamínica B₁, desde que PLATT y LU, entre otros, demostraron la elevación de la piruvemia en el beriberi. En la clínica, la determinación de la piruvemia se ha realizado frecuentemente de manera indirecta, practicando la medida del poder de fijación de bisulfito. Este método, sin embargo, es poco específico y suministra resultados de escaso valor, debiendo preferirse la determinación directa del ácido pirúvico. Es evidente que la deter-

minación del pirúvico en los casos de beriberi no es de gran ayuda para el establecimiento del diagnóstico, que puede hacerse generalmente por métodos clínicos muy sencillos. La determinación de la piruvemia, en cambio, puede ser de gran utilidad para el diagnóstico precoz del desarrollo de los síntomas clínicos y, sobre todo, para dilucidar la participación carencial en la génesis de ciertos trastornos neurológicos o circulatorios. Así, por ejemplo, WORTIS y sus colaboradores han demostrado una elevación de la piruvemia en ciertas neuropatías alcohólicas, al tiempo que TAYLOR, SOMA-WEISS y WILKINS, han observado numerosos casos de cardiopatía con marcada elevación del poder de fijación de bisulfito de la sangre.

Es posible que el valor diagnóstico de la determinación de la piruvemia pueda ser aumentado midiendo la curva de piruvemia, después de la inyección de pirúvico, la ingestión de azúcar o el esfuerzo muscular. En todo estos casos es posible que la velocidad con que la cifra de pirúvico vuelve a su valor normal, pueda dar una medida más sensible de la capacidad metabólica del organismo frente a este intermediario.

La medida de la excreción urinaria de pirúvico no ha sido unánimemente aceptada para el diagnóstico de los estados carenciales. Los resultados son aún poco concordantes, y por otra parte, parece que algunas enfermedades metabólicas no carenciales también dan lugar a un aumento de la eliminación urinaria de ácido pirúvico. Recordemos, a este respecto, que la primera demostración de la eliminación de ácido pirúvico en la orina de los diabéticos se debe a PI Y SUÑER y FARRÁN.

En contra de la significación de la piruvemia para el diagnóstico de la avitaminosis B₁, se han levantado aún otros argumentos. Últimamente se ha considerado que esta elevación es poco específica, por cuanto VON EULER parece haber observado el mismo fenómeno en las ratas en avitaminosis A.

La determinación de la piruvemia quizás pueda encontrar aplicación en el diagnóstico de algunas afecciones hepáticas en las cuales la utilización del pirúvico parece encontrarse alterada. Durante el año 1942 hemos realizado una serie de experiencias en perros con ligaduras experimentales de colédoco, en los cuales ya a los pocos días es posible demostrar una anormal elevación de la curva de piruvemia *ex saccharo*.

La utilización de la glicosa se acompaña en nuestros animales de una elevación de la piruvemia anormalmente alta, y es curioso observar el gran paralelismo existente entre las curvas de piruvemia y de glicemia. La alteración de la curva de piruvemia en los animales con ligadura de colédoco, debe considerarse como consecuencia de una defectuosa destrucción de dicha substancia por el hígado.

La determinación de la citremia en los estados patológicos ha sido realizada con mayor profusión quizás, y sobre todo THUNBERG y sus discípulos, en Suecia, han realizado extensos estudios sobre esta cuestión. Tanto los resultados de los autores suecos como los obtenidos en España por nuestros colaboradores los doctores OYA y RODRÍGUEZ MIÑÓN, coinciden en demostrar la elevación anormal de la citremia en la diabetes humana. En las enfermedades

hepáticas han encontrado OYA y MIÑÓN cifras bajas, mientras los autores suecos las encuentran muy elevadas. Esta discrepancia es muy importante si se tiene en cuenta que, precisamente la determinación de la citremia es muy empleada en los países escandinavos, para el diagnóstico diferencial de las alteraciones hepáticas parenquimatosas y obstructivas. Una interesante revisión acerca del valor diagnóstico de la citremia ha sido publicada por MARTENSSON, en el año 1941, y en ella sostiene que, si bien las cifras de citremia más elevadas corresponden a los hepáticos, coincidiendo en esto con las observaciones de SJOSTRÖM, este efecto debe atribuirse a una alteración renal que los autores suecos consideran como consecuencia de la lesión hepática. Nuestras experiencias con los animales con hígado excluido no parecen, sin embargo, favorables al punto de vista defendido por MARTENSSON.

El estado del problema de la significación diagnóstica de la citremia ha sido resumido por LEHMAN en 1941, en un interesante comunicado a la Sociedad Nómada de Medicina. El autor sueco concluye que la combinación de las determinaciones de citremia, fosfatasa y bilirrubina, basta para establecer en todos los casos la naturaleza obstructiva o parenquimatoso de la hepatopatía. En las hepatitis la fosfatasa permanece normal, mientras la citremia sube; en las obstrucciones, por el contrario, aumenta la fosfatasa con citremia normal. El estudio de la citremia en otras alteraciones patológicas no ha sido realizado aún de manera sistemática; pero es muy posible que pueda encontrar aplicación a otros problemas diagnósticos.

Las relaciones que tienen el pirúvico y el cítrico en el metabolismo intermediario de los hidratos de carbono, su probable participación en el mecanismo de acción de la insulinina y su importante papel como intermediarios, nos permiten abrigar la esperanza de que en el futuro quizás los estudios de la citremia y piruvemia permitan obtener datos de interés para enjuiciar el problema de la diabetes humana desde nuevos puntos de vista.

BIBLIOGRAFÍA

- BANGA, I., OCHOA, S. y PETERS, R. A. — Bioch. Jour., 33, 1.980, 1939.
 EMBDEN, G., DEUTICKE, J. y KRATT, G. — Klin. Wschr., 12, 213, 1933.
 GRANDE, F. — Rev. Clín. Esp., 5, 299, y 7, 173, 1942.
 GRANDE, F., y OYA, J. C. DE. — Rev. Clín. Esp.
 HALLMAN, N. — Untersuchungen ueber die Bildung und den Abbau der Citronensaure im Tierischen Gewebe. Helsinki, 1940.
 KREBS, H. A. y JOHNSON, W. A. — Enzymologia, 4, 184, 1937.
 KREBS, H. A. — Lancet, II, 736, 1937.
 LEHMANN, J. — Nordisk Medicin, 12, 3.683, 3.760, 1941.
 LUNDGAARD, E. — Nordisk Medicin, 10, 1.592, 1941.
 MANN, F. C. y MAGATH, T. B. — Arch. Intern. Med., 31, 797, 1923.
 MARTENSSON, J. — On the Citric acid metabolism in Mammals. Lund, 1940.
 MARTENSSON, J. — Nordisk Medicin, 51, 253, 1940.
 MAYERHOF, O. — Die chemische Vorgänge in Muskel u. s. w. Berlin, 1930.
 MACLEOD, J. J. R. — The fuel of life. Princeton, 1928.
 OYA, J. C. DE. y RODRIGUEZ MIÑÓN, J. L. — Rev. Clín. Esp., 5, 13, 1942.
 PETERS, R. A. — Lancet, I, 1.161, 1936.
 STARE, F. J. y BAUMANN, C. A. — Jour. Biol. Chem., 133, 453, 1940.
 STERN, K. K. G. — Ann. Rev. Bioch., p. 1, 1940.
 THUNBERG, T. — Kungl. Fysiol. Sällsk. Lund. Forhandl., 3, 17, 1932.

Para la literatura restante consultar los trabajos de GRANDE y OYA.

EL PROBLEMA DE LA PERNIOSIS

E. GONZÁLEZ MENÉNDEZ

Parece ser tan antiguo como la historia de la humanidad el hecho de la perniosis, eritema pernio o congelación de primer grado, en la clasificación de CALLISEN², que corresponde al concepto vulgar del sabañón.

Los más viejos cronistas de campaña belicas refieren las congelaciones o heladuras de los combatientes, y como la menor de ellas, aunque la más frecuente, el sabañón. La *Anabasis* de Jenofonte, las *Memorias* de Larrey sobre las campañas de Rusia y de España a principios del siglo XIX, los importantes estudios de VALETTE, LEGOUEST, MAUPIN y LUSTREMAN²⁶, las monografías de SCHRIMPTON y de LEBASTARD¹⁹, la tesis de TÉDENAT, etc., son jalones históricos en la evolución del estudio que nos ocupa y que figuran en cualquier tratado clásico.

Desde las investigaciones de HUNTER, a las que siguieron los trabajos de MAGENDIE, PISEUILLE, PUCHET, WALTHER, CONHEIM y LAVERAM¹⁵, el concepto clínico de la perniosis va incluido en el capítulo de las congelaciones, quizás hipotrofizando el valor etiológico del factor frío — causa desencadenante — y sin apreciar el complejo condicionalismo causal y patogénico que nos proponemos revisar.

El problema que nos ocupa ha sido preferentemente estudiado en estos últimos años por clínicos franceses. Y algunos de éstos, como RABUT²², afirman la mayor frecuencia del eritema pernio, en Francia, durante estos últimos inviernos, señalando también su intensidad no frecuente y ciertas formas poco conocidas, desconcertantes para el médico general.

LOCALIZACIONES. — Las más frecuentes son: pies, manos y orejas. En las manos, partes dorsales y laterales, pero sobre todo en el dorso de los dedos. Observaciones recientes refieren una localización menos frecuente: en cara palmar, preferentemente en pulpa de dedos y eminencias tenar e hipotenar; más rara vez, aunque en cierto número de casos, en muñecas y cara anterior de antebrazo.

La localización en extremidades inferiores: pies, sobre todo en dedos y talones. Es singularmente frecuente en el dedo menor del pie, cara lateral interna del dedo gordo y región topográfica del tendón de Aquiles. Más raramente en tercio inferior de la pierna. Y casi de modo excepcional, en las rodillas y nalgas. Esto último, sólo ostensible en personas indigentes, mendigos, con carencia de ropas.

Las orejas son localización muy frecuente; la cara posterior del cuello, así como la nariz, muy excepcional. A veces, aparece un comienzo de eritema pernio en las mejillas y en la frente. Esta localización también es rara.

SINTOMATOLOGÍA. — La descripción clásica se fija en estos puntos: piel reluciente, tensa, tumefacta y de color rojo oscuro o violáceo. Sensación subjetiva de pinchazos, comezón, escozor y prurito. Pero no siempre es éste el aspecto del sabañón. Podríamos