

REVISIONES TERAPEUTICAS

EL CITOCLORO C

F. y A. MORENO DE VEGA.

Instituto Llorente. Director: Doctor MECLAS.

Desde hace quince años se vienen publicando trabajos referentes a la acción terapéutica de un fermento, conocido desde finales del siglo pasado, al que no se le ha concedido la trascendencia que parece corresponderle hasta los trabajos de KEILIN en 1921. Nos referimos al citocromo C, factor esencial en la respiración celular o interna que interviene en un complejo sistema de óxido-reducción, cuya finalidad consiste en hacer utilizable a las células el oxígeno requerido para sus procesos energéticos.

Las publicaciones acerca del citocromo C no son todavía numerosas; como agente terapéutico es de empleo relativamente reciente. No obstante, las aportaciones alemanas, inglesas, suecas y norteamericanas, inducen a fijar con cierto interés nuestra atención sobre este fármaco.

Es conveniente tener en cuenta los hechos bioquímicos primordiales antes de exponer las aplicaciones clínicas de las que se tiene noticia.

I

FUNDAMENTOS BIOQUÍMICOS Y FISIOLÓGICOS.

LA RESPIRACIÓN CELULAR.

Los procesos de oxidación generan la mayor parte de la energía vital, tal es la trascendencia de la *respiración celular o respiración interna*.

El organismo animal tiene que oxidar los cuerpos escindidos por el tubo digestivo y por las hidroasas tisulares (*); es decir, que la oxidación no se opera sobre proteínas, grasas o hidratos de carbono, sino sobre ácidos grasos, glicerina, aminoácidos, etcétera, cuyas sustancias no es fácil oxidarlas a la temperatura de la economía animal. Sin embargo, las oxidaciones se verifican en tan desfavorable

(*) Los fermentos que originan disociaciones con absorción de agua (hidrolisis) se llaman hidrolasas. Estos fermentos rompen la ligadura C-O. En este grupo están:

1.º Las esterasas (lipasas, fosfatases, sulfatasas) y las carbohidrasas (hexosidasas, como la maltasa, la lactasa, la sacarasa y la hemulsina).

2.º Los fermentos que rompen la ligadura C-N, en cuyo grupo están las amidasas (ureasa, arginasa, asparaginasas, hipurasa y purindesamidasas), y las proreasas (peptidasas, como la erepsina, que desdobra los péptidos) y las proteinasas o fermentos proteolíticos como la pepsina, tripsina y catepsina.

Los fermentos llamados desmolasas rompen los enlaces que unen dos átomos de C de una cadena, y la descomposición del substrato que se opera se verifica, por lo común, con oxidación previa o simultánea, bien por privación de H (deshidrogenación) o como óxido-reducción asociada. Las desmolasas forman dos grupos principales: Deshidrasas o fermentos transportadores de H y oxidases o fermentos transportadores de O. Entre las oxidases, las hay que llevan metales pesados, como el fermento respiratorio, y otras que no le llevan, como los fermentos oxidantes amarillos.

bles condiciones térmicas, debiéndose a los fenómenos catalíticos que pone en juego la Naturaleza.

Todo el intrincado mecanismo de la respiración celular se basa en procesos de óxido-reducción. En efecto, en los procesos vitales de los metabolitos se originan productos intermediarios de energía decreciente y en dichos procesos desempeñan un primordial cometido los fermentos desmolíticos, produciéndose oxidaciones y reducciones; interviniendo en el mecanismo que origina el manantial energético y vital, entre otros factores,

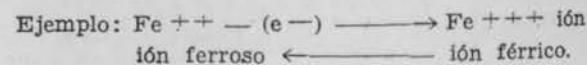
el sistema citocromo,
la citocromo-oxidasa y
la hemoglobina.

Los cromoproteídos son sustancias proteicas compuestas de una proteína y un grupo prostético pigmentado. Casi todos contienen hierro, estando encomendada la parte esencial de la respiración. La hemoglobina, los citocromos y el fermento de Warburg, pertenecen a este grupo de cromoproteídos.

La oxidación, en los organismos, se ha explicado de distintos modos. De aquí nacieron varias teorías sintetizables, prácticamente, en tres: teoría de la activación del oxígeno, teoría de la activación del hidrógeno y teorías modernas, que eclécticamente, aceptan extremos de las anteriores armonizándolos con hechos positivos de más reciente adquisición.

La oxidación puede operarse por tres mecanismos:

- Por fijación de oxígeno (oxigenación).
- Por cesión de hidrógeno (deshidrogenación).
- Por pérdida, por el ión correspondiente, de un electrón (e^-).



La reducción se puede operar, también, por tres mecanismos:

- Por cesión de oxígeno.
- Por fijación de hidrógeno.
- Por incorporación, al ión correspondiente, de un electrón (e^-).

Teoría de la activación del oxígeno.—La molécula de O, liberaría átomos activos que obran sobre los cuerpos oxidables. Para esto el organismo cuenta con sustancias fácilmente oxidables, del tipo de los peróxidos (oxidases), que son como reservorios de oxígeno. Su estructura general es:



En determinadas circunstancias, estos peróxidos pasan a óxidos ($R = O$) y ceden un átomo de O ac-

tivo que oxida las sustancias tisulares, o ceden dos átomos de O, reduciéndose, por tanto, de un modo completo. Y como la sustancia del tipo de los peróxidos u oxidasa recoge y cede oxígeno, su papel es de transportadora, realizando, por tanto, una *catalisis de transporte*.

Se admite que en los organismos hay fermentos que activan, que catalizan, la actuación de las oxidases y se denominan *peroxidases*.

Ciertos metales son muy aptos para experimentar oxidaciones y reducciones alternas y actúan, también, como transportadores de O, favoreciendo, por consiguiente, las oxidaciones. Tal fenómeno, muy marcado en el manganeso, hizo suponer a BERTRAND que las oxidases fueran compuestos de este metal. Sin embargo, el hierro, que goza de ubicuidad en los organismos, se ha llevado la primacía a este respecto, siendo WARBURG quien lo hizo resaltar más; aun cuando la teoría de este autor se basa, además, en principios físicos, porque la respiración está relacionada con la estructura celular, ya que los tejidos triturados reducen su potencia respiratoria hasta el 20 por 100 de la que tienen cuando están integros histológicamente.

WARBURG (1918) descubrió en los tejidos un *cromoprotíodo* que actúa como un catalizador en la activación del O molecular. A este catalizador, que está provisto de Fe, le denominó *fermento respiratorio* (*).

Este fermento se identifican corrientemente con otro que también se encuentra en los tejidos y que se descubrió con motivo de una curiosa experiencia. Había aislado KEILIN el *citocromo C* de la levadura del pan, y había observado que una vez reducido no se reoxidaba por la corriente de O, reoxidándose, en cambio, en presencia de tejidos. De esto se dedujo la existencia de un fermento especial que se denominó *citocromo-oxidasa*. Esta *citocromo-oxidasa* se considera idéntica al *fermento respiratorio* y a la *indofenol-oxidasa*.

Teoría de la activación del hidrógeno.—Demostró WIELAND que son numerosísimos los procesos de deshidrogenación.

El H liberado se acepta o recibe por un cuerpo para el que tiene afinidad. Muchas veces dicho cuerpo es el O. Así el O₂ (oxígeno molecular), que va al seno de los tejidos por medio de la sangre, no obra como oxidante directo, sino como *aceptor de hidrógeno*, siendo el agua el producto final de la oxidación.

Los fermentos que ejercen su acción facilitando la separación del H de los metabolitos se llaman *dehidrasas* o *deshidrogenasas* (**).

(*) Se compone de *proteína* y *hemina*, cuyo Fe pasa de +2 a +3.

La hemina es una sal de *hematina*, siendo ésta el producto de la oxidación del *hemo* o grupo prostético de la hemoglobina.

(**) Algunas veces, una misma sustancia es receptora de H y catalizadora. Los elementos histológicos (células) son capaces de oxidar numerosos cuerpos orgánicos, como la glucosa, por ejemplo, y como tales cuerpos son estables en soluciones en agua, quiere decirse que los elementos histológicos son portadores de fermentos (*deshidrogenasas*) capaces de catalizar su oxidación.

El reactivo ideal, por su sencillez de manejo, es el azul de metileno. Se puede demostrar tal acción introduciendo una papilla de tejido muscular o una suspensión bacteriana en un tubo y agregando azul de metileno, todo en una solución tampon. Se hace el vacío. De este modo el azul de metileno se decolora; pero si el tejido muscular se somete previamente a la ebullición, el color azul persiste, probando que se ha anulado un fermento catalizador termófilo. Y si en vez del tejido muscular, simplemente, se dispone en el tubo el tejido muscular muy lavado, la reacción

Vemos, pues, después de esbozar las dos teorías anteriores, que sobre uno u otro mecanismo el hecho básico es la *óxido-reducción*.

Teorías modernas.—Algunos puntos oscuros de las teorías anteriores acerca de la *óxido-reducción* se aclaran inspirándose en la física atómica.

El *electrón* (-) podrá pasar de un átomo a otro de una molécula. De este modo, la *aceptación* de un *electrón* o *carga negativa* supone una reducción y el desprendimiento del mismo una oxidación. En virtud de esto, la propiedad óxido-reductora de un cuerpo revela su *actividad electrónica*.

Otro concepto de gran interés es el sustentado por DIXON, quien distingue, en las oxidaciones orgánicas, dos clases de *dehidrasas* o *deshidrogenasas*:

Dehidrasas oxitropas, que activan el hidrógeno de un substrato y lo combinan con el O₂ atmosférico produciendo H₂O₂, y

Dehidrasas anoxitropas, que no emplean el O₂ de un modo directo, sino mediante la colaboración de oxidases que liberan el *oxígeno atómico*, produciendo H₂O.

De esto se infiere que es lícito suponer que en las formaciones tisulares de la economía animal existen sistemas activadores de O que presten su ayuda a las *dehidrasas anoxitropas*.

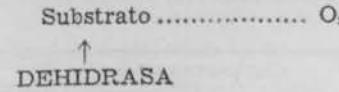
Se encuentran en los tejidos factores que se concatenan para separar el H y terminar por fijarle al O libre. El *citocromo*, el *fermento respiratorio*, etcétera, pertenecen a esta clase de sustancias.

Hay, por consiguiente, que aceptar la existencia de *transportadores de H*, siendo imposible admitir que los sistemas que actúan activando el H (*dehidrasas*) para conducirle hasta el O y los sistemas activadores de O (oxidases) (*) sean eficientes sin los transportadores.

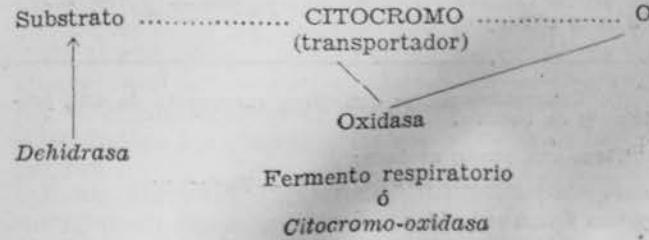
Se conocen varios caminos de transporte del H desde los substratos hasta la sustancia *aceptora de O*.

Sirvan de ejemplo los siguientes:

El H de un substrato, liberado por las *dehidrasas*, se une al O molecular (*dehidrasa de Dixon*).



Sistema KEILIN-WARBURG.—Este sistema ofrece gran interés biológico.



En este esquema de RONDONI interviene el *citocromo*, que tiene *propiedades reductoras y oxidantes*.

se opera, pero en menor cuantía, y si agregamos al músculo lavado succinato, la reacción se vuelve a producir, siendo así que dicho cuerpo no es capaz "per se" de reducir el azul de metileno.

(*) Tal acontece con el fermento respiratorio.

tes alternas. En rigor, los citocromos son tres y se irían cediendo el H, de uno a otro, para llevarlo al O activado por la *oxidasa*, llámese ésta *fermento respiratorio o citocromo-oxidasa*.

Estos sistemas son tipos de transporte dentro de los procesos respiratorios, pero no los únicos. Hay otros y todos ellos tienen más significación en unos casos en los tejidos animales y en otros, en las levaduras, ciertas bacteriáceas, etc.

Es innegable que se puede verificar la oxidación sin el mecanismo de la activación del O, pero muchas veces es indispensable su intervención. Para ello obran como substratos los *citocromos* y como elemento activador la *citocromo-oxidasa*, porque el O no puede combinarse con los citocromos sin la oxidasa de referencia. En aquéllos se verifica la óxido-reducción mediante la *aceptación o entrega de electrones*.

CITOCROMOS.

Como se desprende de todo lo dicho, los citocromos son sistemas redox, como la *citocromo-oxidasa*.

Hace mucho que se conocía un pigmento de las células que medran en aerobiosis, al que MAC MUNN denominó *histohematina*. A fines del siglo pasado no se concedía importancia alguna a dicho pigmento. En el año 1925, KEILIN le estudió, apreció su posible trascendencia biológica y le dió el nombre de *citocromo*. Se le encontró en las células y bacterias que prosperaban en medios aerobios, pero no en las que se desarrollaban en medios anaeróbicos. Se vió, además, que había una relación directa entre la proporción del pigmento y la potencia respiratoria de los tejidos que le llevaban.

Es el citocromo una proteína con grupo prostético dotado de Fe (**), cuya oxidación, como anterior-

mente hemos dicho, exige la intervención de la *citocromo-oxidasa*.

Se conocen tres citocromos. El C es soluble. Se reconocen espectroscópicamente en su forma reducida.

BALDWIN hace resaltar la complejidad del mecanismo de óxido-reducción en los citocromos.

Sobre este punto, se pueden hacer las siguientes afirmaciones:

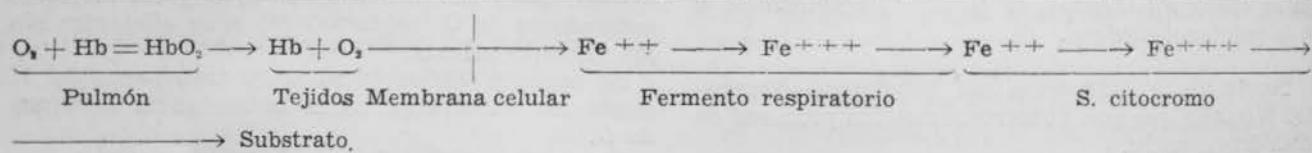
a) Entre las formas oxidadas y reducidas del *citocromo*, la discrepancia radica en la valencia del Fe; es decir, que cuando se oxida, pasa de ferroso a férrico, como acontece con el paso de la *hemoglobina a metahemoglobina*, no actuando como el *fermento respiratorio*, por depósito de O; pero mediante un proceso complejo, cede, finalmente, el O, como electrón, a las células.

b) Son reductibles los citocromos por los sistemas de la *deshidrogenasa* y se oxidan por el O₂ en presencia de la *citocromo-oxidasa*.

c) Los citocromos serían transportadores de H, de trascendente significación en la respiración celular, siendo reducidos de estado férrico a ferroso, al reaccionar con el H restado del substrato activado por la *deshidrogenasa*, por una parte, y por otra, oxidados por el O₂ (BALDWIN).

d) El O₂ (oxígeno molecular del aire inspirado) no obra directamente sobre las materias combustibles orgánicas, sino mediante sustancias dotadas de Fe bivalente que origina Fe trivalente.

Las sustancias que transportan el O₂ son las citadas:



Vemos, pues, que del O₂ molecular atmosférico pasa el O hasta una actuación final en forma electrónica.

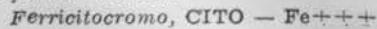
	Comportamiento del Fe en la función transportadora de O ₂		
Hemoglobina (**)	Permanece bivalente.	+	+
Citocromo-oxidasa	Fe+++ ↔ Fe++	+	+
Sistema citocromo		-	-

e) La *hemoglobina*, la *citocromo-oxidasa* y el sistema *citocromo* tienen unas diferencias fundamentales que AMMON agrupa así:

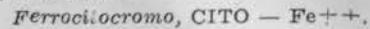
	Possible unión con el CO	Auto-oxidación	Condiciones en que se da espectro característico
Hemoglobina (**)	+	+	En forma oxidada.
Citocromo-oxidasa	+	+	En forma reducida.

(*) Concretamente, se considera compuesto de una proteína y de hemina.

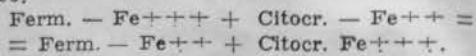
Tiene una forma oxidada:



y una forma reducida:



El citocromo, incapaz de aceptar por sí directamente el O, requiere la intervención de la *citocromo-oxidasa*, pasando, mediante la oxidación, el Fe que contiene, de *dipositivo a tripositivo* y el Fe de la *citocromo-oxidasa* de *tripositivo a dipositivo*.



La *citocromo-oxidasa* recupera de este modo los electrones

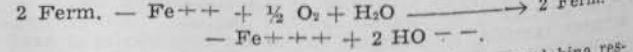
de que se privó para activar el O y puede ionizar otros átomos de éste.

El fermento respiratorio o *citocromo-oxidasa* puede presentarse en dos formas:

Una forma oxidada o *ferrifermento* (número + 3 de oxidación) y

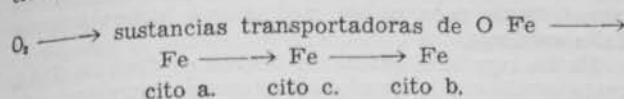
Una forma reducida o *ferrofermento* (número + 2 de oxidación).

El O₂ oxida a la *citocromo-oxidasa* de un modo directo y por cambio de electrones entre el O y el Fe, pasando éste de *dipositivo a tripositivo*.

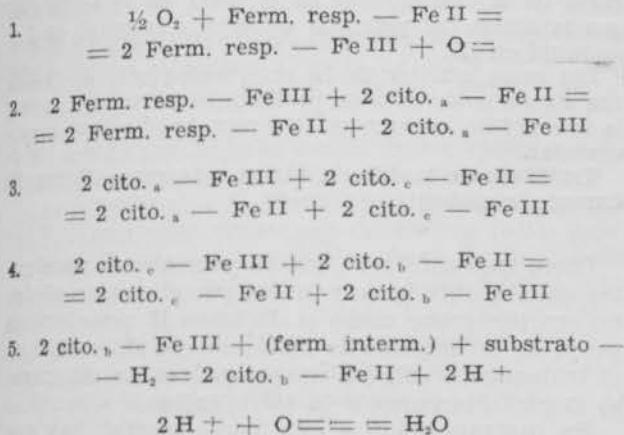


(**) El diferente comportamiento de la *hemoglobina* respecto de los citocromos estriba en que en éstos el Fe no tiene libres ninguno de los seis enlaces coordinativos y la *hemoglobina* tiene uno libre y con él puede captar una molécula de oxígeno o de óxido de carbono.

f) De la citocromo-oxidasa, autooxidable, el oxígeno pasa al substrato por medio de los citocromos (*) y, según BALL, desde las células del aparato respiratorio a los citocromos, en estagradación:



verificándose el proceso de la acción conjunta del sistema transportador de O_2 y transportador de electrones que conduce al producto final metabólico y a la formación de agua del siguiente modo:



El sistema citocromo, en suma, constituye el principal camino que hay que tomar en consideración en la diseminación del equivalente oxidativo del oxígeno respirado.

El citocromo C es el más fácil de obtener y el mejor conocido. Por esto ha sido empleado en terapéutica.

II

ADQUISICIONES EXPERIMENTALES Y APLICACIONES CLÍNICAS DEL CITOCHROMO C.

Todos los hechos bioquímicos expuestos indujeron al empleo del citocromo C en la clínica. Una adquisición experimental de LANG y FEININ ("Die Wirkung Häufig wiederholter Injektionen von Cytochrom C auf den Gehalt der Organe an Cytochromeoxydase", Biochemische Zeitschrift, vol. 321, cuaderno 4, 1951, págs. 343-347) demuestra que las dosis pequeñas y repetidas de citocromo C incrementan la proporción de citocromo-oxidasa en el miocardio y el riñón de las ratas, no ejerciéndose una influencia manifiesta en la actividad citocromo-oxidásica en el hígado y el músculo esquelético.

Bases experimentales de la citocromoterapia.— Son muy interesantes los trabajos de PROGER y DEKANEAS (PROGER y DEKANEAS: "Science", 104, 389 (1946); PROGER, AISNER y SQUIRES: "J. Clin. Invest.", 21, 630 (1942); PROGER, DEKANEAS y SCHMIDT: "J. Biol. Chem." (Am.), 160, 233 (1945); PROGER y DEKANEAS: "J. Pediatrics" (Am.), 29, 729 (1946) y sus colaboradores. Probaron, primeramen-

(*) En el sistema citocromo tenemos también fermentos como constituyentes, mas éstos no reaccionan, como la citocromo-oxidasa, directamente con el O_2 , sino en forma de electrones (Ferri^{+++} , ferro $^{++}$) no siendo autooxidables en las relaciones fisiológicas.

te, los efectos de la inyección intravenosa de citocromo C, en el hombre y el perro, con dosis de 50 a 350 mg. Estas dosis se toleraban perfectamente.

El citocromo permanece largo tiempo en el suero sanguíneo, del que es tomado por los tejidos con carencia de O, produciéndose un equilibrio reversible entre el contenido del citocromo C del suero y los tejidos, no habiéndose comprobado la eliminación urinaria del producto íntegro.

MICHEL y SCHEINBERG, sin embargo, han encontrado pequeñas cantidades en la orina de las ratas tratadas (MICHEL y SCHEINBERG: "J. Biol. Chem." (Am.), 169, 277 (1947). "Über das Auftreten von Cytochrom im Serum und Urin nach intravenöser Injektion beim Menschen s. Rabinovitch"; ELLIOT y McEACHERN: "J. Labor. a. Clin. Med." (Am.), 33, 294 (1948).

PROGER, DEKANEAS y cols. opinan que está justificada la terapéutica citocromática, puesto que en las células del organismo figura el citocromo en cantidades subóptimas, lográndose, por administración venosa o muscular, aumentar su contenido, que eleva la captación oxigenica de los tejidos en un 60-100 por 100 (comprobaciones "in vitro" en fragmentos tisulares).

DRABKIN (DRABKIN: "J. Biol. Chem." (Am.), 171, 41 (1947); DRABKIN, FETSKO y LECRONE: Ibid., 171, 395, 408 (1947); GRANDALL y DRABKIN: "Am. J. Med. Sci.", 213, núm. 1 (1947) observó, en la regeneración del tejido hepático subsiguiente a una hepatectomía parcial, la rápida aparición del citocromo C.

SAMBERT, en sus investigaciones sobre el contenido de citocromo C en los tejidos fetales, llegó a la conclusión de que existe una dependencia directa entre el fermento y la intensidad del crecimiento.

También existen relaciones entre el metabolismo carcinomatoso y los sistemas citocromooxidasa y citocromo. En efecto, según diversos investigadores, el sistema oxidasa está desvalorizado en los tumores malignos.

Dosis.—Se emplea en soluciones al 3 por 100, administrando a los adultos una o dos inyecciones intravenosas diarias, cada una de 5 c. c. (= 15 a 30 miligramos) y a los niños una o dos inyecciones intravenosas diarias, cada una de 3 a 5 c. c.

El efecto terapéutico se apreciaría, aproximadamente a los treinta minutos de inyectar el citocromo, persistiendo la acción durante varias horas.

Observaciones clínicas.— KLAR (KLAR: "Klin. Wschr.", 1.215, 1.216 (1941), en cuatro enfermos afectados de descompensación cardíaca grave, en los que los glucósidos y diuréticos no rindieron buenos efectos, observó una visible mejoría con la inyección de 10-20 mg. de citocromo C por vía venosa.

En la respiración carente de oxígeno se evitan las alteraciones características del electrocardiograma por la administración de 60 mg. de citocromo, manifestándose los efectos a los dos minutos de la inyección.

KARL MATTIES (MATTIES: "Kreislaufuntersuchungen am Menschen mit fortlaufend registrierten Methoden", Thieme, Stuttgart, 1950) probó que, respirando en medio con 6 por 100 de O, la inyección de citocromo calma la aceleración respiratoria, pudiendo evitarse el ritmo de CHEYNE-STOKES.

En las alteraciones anoxémicas los resultados son evidentes y satisfactorios. Un caso grave de intoxicación por el CO fué seguido de rápida mejoría (FEDTKE y AMMON: "Klin. Wschr.", 37-38, 603,

1948). Otro tanto observó KLAR (KLAR: "Med. Wschr.", 433, 1949) en un caso de envenenamiento por el mismo gas.

El efecto antianoxémico del citocromo en cuanto a la función cerebral le han demostrado PROGER y DEKANEAS (PROGER y DEKANEAS: "J. Pediatrics" (Am.), 29, 729, 1946).

En el colapso por hemorragia, en el que tanto se afecta la respiración celular, que repercute sobre todo en el cerebro, el citocromo operaría una marcada mejoría del estado general.

En la insuficiencia coronaria, AMMON y FEDTKE observaron mejorías. En el infarto miocárdico, los resultados son dispares.

BÉRAUD y VANNOTTI ("Schweiz. Med. Wschr.", 85, 281, 1955) atribuyen las mejorías subjetivas y electrocardiográficas, en la insuficiencia coronaria y anoxia miocárdica, a cierta acción vasodilatadora coronaria del citocromo C; explicando las divergencias de resultados, en general, por el grado de permeabilidad celular. Discretas lesiones celulares favorecen la absorción del fermento (experiencias en ratas tratadas con el formiato de alilo).

Hay pocas observaciones acerca de la miocarditis reumática. En ciertos casos, la mejoría ha sido patente; pero en otros, con grave descompensación, los resultados no han sido satisfactorios (KLAR).

Del efecto sobre la miocarditis diftérica se han descrito dos casos muy interesantes, observados por AMMON y FEDTKE, que transcribimos:

Caso A.—Ingresado con el número 1.288/1946. Niño de cuatro años no vacunado contra la difteria. Desde tres días antes, enfermo con fiebre, trastornos de deglución y ronquera. A su recepción, el 21 de octubre de 1946, placas en ambas amigdalas extendidas a la faringe. Frotis positivo en cuanto a difteria. Infarto ganglionar submaxilar bilateral. Dificultad respiratoria. Tono cardíacos puros regulares; 120 pulsaciones por minuto. Temperatura, 38,3°. Después de la traqueotomía, mejoramiento de la respiración. Bajo el tratamiento por 2 × 10.000 unidades de antitoxina, calcio, suprarrenina, simpatol y coramina, el estado era llevadero en un principio.

El 22 de octubre de 1946, a las 16, repentinamente decae. Pulso imperceptible, contracciones cardíacas irregulares. Presión máxima, 8. Después de la inyección intracardiaca de 1/4 mg. de estronfantina, coramina y simpatol, mejora la respiración y, transitoriamente, la presión. Sin embargo, persiste la arritmia cardíaca.

A las 17,30 horas se le administran, por vena, 10 miligramos de citocromo. A los 45 minutos mejora notablemente el estado del niño. Se regulariza el corazón completamente: 150 pulsaciones y 9,5/4,5 cm. Hg. de presión. La piel, bien coloreada. En el curso ulterior se observaban los signos de una miocarditis diftérica con taquicardia, pero sin arritmia, y alteraciones reconocibles en el EKG. Con el tratamiento habitual de estricto reposo y terapéutica circulatoria se opera, lentamente, la curación.

Hay que señalar que por el cuadro clínico del 22-X-46 era de esperar la muerte por las manifestaciones tóxicas cardiovasculares agudas. La transformación del amenazante estado se operó como consecuencia inmediata de la inyección intravenosa de citocromo.

Caso B.—Ingresó con el número 1.397/1946. De veintidós años. No vacunada. Días antes, dolor de garganta y 39,5°. A su ingreso, el 10-XI-46, grave estado general; 39°. Ambas amigdalas muy tumefactas. Membranas en amigdalas y velo del paladar. Frotis: positivo para difteria. Edema periamigdalino. Edema del cuello. Sombra cardiaca no aumentada. Contracciones regulares; 110 pulsaciones. Soplo sistólico en punta. Presión, 13,5/7 Hg. Además de 42.000 unidades de antito-

xina en dosis fraccionadas, repetidas inyecciones de calcio y tónicos circulatorios (suprarrenina, simpatol, coramina y estrictina). En los ocho primeros días recibe diariamente 10 mg. de citocromo en vena. Durante la cuarta a octava semanas de enfermedad se observan signos clínicos y electrocardiográficos de alteraciones miocárdicas, pero no en medida que hiciera temer el fallo cardíaco.

En los repetidos exámenes hechos en diversos días se pudo establecer la acción del citocromo intravenoso, incluso en el EKG. Como signos de la alteración miocárdica se observó extrasistolia supraventricular; en I y II, una T negativa, y en III, una elevación del trayecto ST.

Unos treinta minutos después de la inyección por vena de 10 mg. de citocromo, se logró en la enferma eliminar por varias horas la extrasistolia, cambiando el curso de la excitabilidad en el EKG, en el sentido de que la altura del potencial eléctrico disminuyó en I y aumentó en III.

Del curso ulterior de la enfermedad sólo se accusaron signos moderados de parálisis periférica que, como la miocarditis, curaron en el tiempo habitual sin consecuencias.

Tratóbase de la difteria tóxica más grave observada durante la epidemia.

Otros tres enfermos, que se presentaron poco antes que los anteriores y en los que el cuadro clínico no era tan grave como el del caso B, perecieron a causa de la miocarditis diftérica. La diferencia en el tratamiento estribó en que en vez de citocromo se empleó diariamente la estronfantina.

En contraposición a este curso mortal, hay que destacar que en la enferma B, a pesar de los evidentes signos clínicos y electrocardiográficos de miocarditis, no se observaron durante el curso ulterior de la enfermedad los amenazadores signos de debilitación miocárdica que aparecen en la difteria tóxica grave y que son tan corrientes y temibles.

Los autores afirman que el favorable curso de la paciente B fué debido al pronto empleo del citocromo.

En las intoxicaciones por hipnóticos, ha empleado el citocromo FEDTKE con buenos resultados, y, recientemente, el doctor BOECKE, con motivo de una consulta formulada al "Deutsche Medizinische Wochenschrift" (8, pág. 274, 1953) sobre la licitud de emplear el citocromo C en las intoxicaciones por fanadormo, relata un caso de su observación:

Mujer de cincuenta y nueve años. Tomó 40 tabletas de 0,20 de Fanadormo (8 gr.) en las primeras horas del día 3 de marzo de 1952. Coma. Arreflexia. Hipotonía muscular. Taquipnea y, a ratos, apnea. Cianosis. Ulceras de decúbito. Pulsos arrítmico muy acelerado y blando. Sangre anhidrómica. Leucocitos, 39.000; mielocitos, 13; Hb., 105. Temperatura rectal, 39,4°. A su recepción, lavado de estómago. Pervitin. Coramina. Lobelina, carbamol, glucosa, vitamina C y complejo B. Inhalaciones de oxígeno.

La enferma experimenta una ligera mejoría temporal con iniciación de reflexia. Al siguiente día empeora. Temperatura, 40°. Inconsciencia. Signos de neumonia (penicilina). Se le administran dos grandes inyecciones venosas con 350 c. c. de solución salina y, con cada una, 10 c. c. de citocromo C (= 30 mg.), y dos veces al día 0,5 de estronfantina.

Después de la primera inyección de citocromo se opera la mejoría. Ligeros movimientos de defensa ante las excitaciones mecánicas. Las pupilas reaccionan ligeramente a la luz. A la media hora aparece el reflejo corneal. Por la noche no tiene fiebre. Pulsos acelerados y arrítmico. Tendencia al colapso. Dos centímetros cúbicos de Pancortex. En el curso del día 5, dos inyecciones de solución salina, con 30 mg. en cada una, de cito-

cromo C. Esta vez el resultado es espectacular. A los dos minutos vuelven los reflejos. La paciente mira como desorientada. Los movimientos no son coordinados. Por la noche se acentúa la inquietud. El día 6, tiene conciencia completa durante media hora; luego, un ligero estado delirante, y al siguiente día entra en la normalidad. Es de notar que tuvo úlcera de decúbito y que desapareció en este día (alteración vascular que corresponde al cuadro de envenenamiento por barbitúricos).

El cuadro era muy grave, con úlcera de decúbito, respiración de Cheyne-Stokes, mielocitos en sangre, hiperpirexia, arreflexia, etc. Había, pues, profundas alteraciones del sistema regulador central.

El autor no duda en atribuir el buen éxito de este caso de envenenamiento, por una dosis mortal de Fano-dormo, al empleo del citocromo C.

Son de gran interés los trabajos de FEINEN sobre la acción del citocromo C en la narcosis por el Evi-pán ("Deuts. Mediz. Wschr.", 28 feb. 1955, núm. 4, página 146).

Es sabido que bajo la acción de los narcóticos se produce hipoxemia, así como hiperglucemias.

Las experiencias de FEINEN han consistido en administrar al perro una dosis de Evi-pán (0,3), comprobando la hiperglucemias. En efecto, la glucosa de la sangre pasaba de menos de 0,80 por 1.000 a más de 1,40. Mas si antes del Evi-pán inyectaba citocromo C a los animales (10 mg.), no se producía el aumento de la sustancia expresada; efecto que FEINEN atribuye a la mejor utilización por las células del O

como efecto del citocromo, ya que es bien sabido que en la anoxemia decrece este fermento en los elementos hísticos. En suma, el citocromo, en tales casos, mejora los cambios metabólicos.

El que las células jóvenes y de carácter netamente patológico del sistema mieloide estén mal dota-das de citocromo C, siendo así que los leucocitos normales tienen una proporción de fermento de relativa mayor cuantía (cit. VANNOTTI: "Helv. Med. Acta", 12, 259, 1945), indujo al empleo del citocromo C en las leucemias, utilizándolo como biocatalizador celular según el criterio de VANNOTTI, quien acepta el concepto de la insuficiencia del fermento respiratorio celular y propone la inyección de citocromo C en colaboración con una terapia a base de extracto de hígado.

RESUMEN.

El citocromo C tiene una función esencial en la difusión del equivalente oxidativo del O_2 y múltiples hechos clínicos acreditan la eficacia terapéutica del fermento en cierto número de procesos patológicos: *descompensaciones cardíacas, alteraciones por la respiración en medios pobres de O₂, intoxicaciones por el óxido de carbono y gas del alumbrado, colapsos por hemorragia, insuficiencia coronaria, infarto miocárdico, miocarditis diftérica, intoxicaciones por hipnóticos, leucemias, etc.*

NOVEDADES TERAPEUTICAS

Empleo de sulfona di-argéntica para impedir las adherencias meníngeas en las meningitis tuberculosas.—La producción de adherencias en el seno de la leptomeninge, en el curso de la meningitis tuberculosa, limita las posibilidades terapéuticas. Sería útil el empleo de alguna sustancia, dotada de gran capacidad de penetración, y que poseyese la propiedad de impedir las adherencias. GRENIER, BAVAY, ROBERTI y KAHAN-LEMAIRE (*Presse Méd.*, 62, 1.406, 1954) creen que una sustancia con tales propiedades sería la sulfona di-argéntica, prácticamente desprovista de toxicidad, y que se emplea desde hace pocos años en el tratamiento de la lepra. Los autores citados refieren seis casos de meningitis tuberculosa, en los que emplearon la administración de tres comprimidos diarios de 50 mg. de la citada sulfona, y sostienen que a ella se debe el buen curso que siguieron los enfermos, los cuales fueron tratados simultáneamente con los medicamentos tuberculostáticos usuales. La medicación fué siempre bien tolerada, si bien en dos casos apareció una ligera neutropenia de carácter pasajero. No se han observado niveles dosificables de la droga en la sangre, el líquor o la orina de los enfermos así tratados.

La penicilina-benzatina en la profilaxis de las infecciones estreptocócicas.—La profilaxis de infec-

ciones estreptocócicas en grandes masas de población, como en las guerras, se ha efectuado con sulfonamidas, pero existe la limitación de la aparición de razas resistentes. Con la penicilina no se ha demostrado la aparición de razas resistentes. La administración oral de penicilina se ha mostrado eficaz con este fin y el empleo de penicilina-benzatina podría tener la ventaja de no requerir la colaboración diaria de los pacientes. CHANCEY, MORRIS, CONNER, CATANZARO, CHAMOWITZ y RAMMELKAMP (*Am. J. Med. Sci.*, 229, 165, 1955) han comparado los resultados de la profilaxis con una inyección de 1.200.000 unidades de penicilina-benzatina en 960 adultos, con una inyección de 600.000 unidades en 950 adultos o con la administración oral de dos dosis diarias de 250.000 unidades durante diez días (en 845 sujetos). Los tres tipos de profilaxis fueron eficaces en eliminar los portadores de estreptococo del grupo A, siendo ligeramente superior la inyección de 1.200.000 unidades que los otros dos procederes. Sin embargo, también con este tipo de profilaxis es mayor la frecuencia de reacciones de hipersensibilidad en forma de urticarias; en los tratados con 1.200.000 unidades de penicilina-benzatina, se presentaron en el 5,21 por 100; fueron el 2,1 por 100 de los tratados con 600.000 unidades y de 1,072 por 100 de los tratados por vía oral.