

a temperaturas relativamente poco bajas, debemos suspender la hipotermia.

5. Es posible predecir por el electrocardiograma la presentación de fibrilación ventricular.

RESUMEN.

Los autores han realizado cerca de 100 ensayos de hipotermia experimental en el perro según la técnica de Swan.

Durante la hipotermia la frecuencia ventricular disminuye, aumentando el intervalo PR, QRS y QT.

La onda T se aplana, luego se invierte o adopta el tipo (— +). El segmento ST se desnivela en sentido positivo o negativo, según el área miocárdica afectada. Las ondas monofásicas traducen intenso daño miocárdico.

Se estudian los cuadros electrocardiográficos que pueden conducir a la fibrilación ventricular.

BIBLIOGRAFIA

1. S. SAMULI.—Am. Heart J., 2, 1956.
2. GUNTON.—Am. Heart J., 44, 12, 1956.
3. HAEGER.—Am. Heart J., 22, 14, 1957.
4. FLEMING.—Brit. Heart J., 28, 125, 1957.
5. BIGELOW.—J. Thorac Surg., 28, 463, 1954.
6. LANGE.—Ann. Int. Med., 31, 989, 1949.

SUMMARY

The writers have carried out almost 100 experimental hypothermia tests in the dog by means of Swan's technique.

During hypothermia, the ventricular rate is decreased and PR, QRS and QT intervals are lengthened.

The T wave is flattened, later to become inverted or follow the pattern (— —). The ST segment deviates from the base-line in the positive or negative sense, according to the myocardial area involved. Monophasic waves express severe myocardial damage.

The electrocardiographic tracings that may lead to ventricular fibrillation are studied.

ZUSAMMENFASSUNG

Es wurden von den Autoren circa 100 Hypothermieexperimente an Hunden unter Anwendung der Swan'schen Methode durchgeführt.

Solange die Hypothermie anhält kommt es zu einer Abnahme der Ventrikelfrequenz und PR Intervall, PRS und QT sind verlängert.

Die T-Zacke wird abgeflacht und später hin negativ oder tritt als Typ (— —) in Erscheinung. Je nach der Myokardzone, die befallen ist, verschiebt sich das ST Segment entweder im positiven oder negativen Sinne. Die monophasischen Zacken lassen auf eine starke Myokardschädigung schliessen.

Es werden die elektrokardiographischen Kurven studiert, die zur Kammerfibrillation führen können.

RÉSUMÉ

Les auteurs ont réalisé près de 100 essais d'hypothermie expérimentale sur le chien, selon la technique de Swan.

Pendant l'hypothermie la fréquence ventriculaire diminue, en augmentant l'intervale PR, QRS et QT.

L'onde T s'applatit, s'invertit ensuite, ou adopte le type (— —). Le segment ST se dénivèle en sens positif ou négatif, selon l'aire myocardique atteinte. Les ondes monophasiques traduisent intense préjudice myocardique.

On étudie les tableaux électrocardiographiques qui peuvent conduire à la fibrillation ventriculaire.

ACCION DE LA TIAMINA SOBRE LA PIRUVEMIA DE HEPATOPATAS Y CARDIOPATAS

V. C. VALLE ZÁRATE.

Cátedra de Farmacología de la Facultad de Farmacia de Lima.

Catedrático: Doctor CARLOS A. BAMBARÉN.

La Bioquímica, al establecer relación entre actividad específica de las vitaminas y vitaminas en general, aclara muchos procesos fisiológicos e interpreta mejor la acción farmacodinámica de muchas drogas.

Como la tiamina actúa como coenzima en los procesos de fosforilación de los glúcidos, facilitando la oxidación del ácido pirúvico, la apreciación cuantitativa de sus variaciones puede servir para descubrir indirectamente déficit tiamínico.

En el metabolismo intermediario de los glúcidos, el ácido pirúvico ha adquirido importancia por la constancia de la concentración piruvémica, por las variaciones cuantitativas que se han comprobado en algunos estados fisiológicos, por las alteraciones cuantitativas de la piruvemia en distintas enfermedades y por la acción que ejercen sobre ella determinadas sustancias farmacológicas.

Estas comprobaciones, que al principio sólo tuvieron alcance bioquímico, luego adquirieron significado semiológico y, por último, carácter etiopatogénico, aclarando el origen de la sintomatología de algunas enfermedades, habiéndose demostrado que la tiamina, como agente farmacoterápico, regula la piruvemia.

Las investigaciones sobre la piruvemia en el Perú las inició CARLOS MONGE CASSINELLI en 1949, quien estudió piruvemia y ácido láctico en relación con la altitud; JAVIER CORREA MILLER, en 1951, estudió la piruvemia en relación con la actividad muscular; YOLANDA PALOMINO, en

1951, cuantificó piruvemia en sujetos aparentemente sanos; CONSUELO MENDOZA, en 1953, escudriñó la acción de la histamina sobre la piruvemia del conejo; ROSA CHIONG CHIAG, en 1953, apreció las variaciones de la piruvemia en la polineuritis experimental tiamínica de la paloma; LUDUVINA BARRIENTOS V., en 1954, estudió las variaciones de la piruvemia en diabetes aloxánica del conejo, y LORENZO BAZÁN GURMENDI, en 1957, analizó la acción del pirofosfato de tiamina sobre la piruvemia.

Este trabajo, que investiga la acción de la tiamina sobre la piruvemia en hepatópatas y cardiopatías, se desarrolla en las siguientes partes: En la primera expongo, en forma breve, la acción de la tiamina sobre la piruvemia; en la segunda parte refiero la acción de la tiamina sobre la piruvemia en enfermos hepáticos y cardíacos; en la tercera relato las investigaciones realizadas e interpreto los resultados; por último, formulo las conclusiones y cito la bibliografía consultada.

Dejo constancia que el tema lo sugirió el doctor CARLOS A. BAMBAREN, catedrático de Farmacología y Posología de la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la Universidad de Lima, a quien expreso mi agradecimiento por su constante dirección y ayuda bibliográfica; igualmente agradezco al doctor EMILIO PICÓN R., y al señor FERNANDO ARBIZURI, del laboratorio del Instituto de Biología Andina del Hospital Arzobispo Loayza, quienes me familiarizaron con la técnica para cuantificar piruvemia; a las señoritas ADA VILLANUEVA y VICTORIA VARGAS, que me alentaron en la investigación, y a los laboratorios Hoffmann-La Roche, que por intermedio de La Química Suiza, S. A., representa en el Perú, me proporcionaron tiamina, que se expende con el nombre patentado de Benerva.

ACCIÓN DE LA TIAMINA SOBRE LA PIRUVEMIA

Aunque no es absolutamente cierta la afirmación de HEREDIA⁵⁰, de Buenos Aires, que los organismos animales no pueden sintetizar vitaminas, en cambio, conforme lo sostiene CARLOS GUTIÉRREZ NORIEGA⁴⁸, de Lima, las vitaminas, junto con las hormonas, son factores condicionantes del metabolismo, haciéndose indispensables para mantener la vida y la salud.

PITTALUGA¹⁰⁷ afirma que la tiamina tiene acción sobre el metabolismo glucídico previamente fosforilado y, por ende, sobre el ácido pirúvico.

La tiamina ingerida con los alimentos se absorbe por la parte superior del intestino delgado, siendo dudoso que se absorba por el intestino grueso, según BICKNELL y PRESCOTT⁷. La absorción se produce por simple difusión y la cantidad absorbida es más o menos proporcional a la concentración existente en el intestino, según lo probaron desde 1941 STREET¹¹⁶ y cols., que posee una fosfatasa que fosforila la tiamina tanto "in vivo" cuanto "in vitro", de acuerdo con PI SUÑER¹⁰⁸.

La tiamina se absorbe al estado libre o bien fosforilada, aunque en el plasma aparece al estado libre, lo cual es índice que si se absorbe fos-

forilada se hidroliza en la mucosa intestinal. Como en los tejidos reaparece en combinación con el ácido fosfórico al estado de pirofosfato de tiamina, hay que admitir refosforilación en los tejidos. Después de llegar al torrente circulatorio desde el intestino, la tiamina se absorbe por los tejidos y se fosforiliza rápidamente.

OCHOA⁹¹ encontró que en una paloma avitaminósica, a los veinticinco minutos de recibir por vía intraperitoneal 1 mg./100 gr. de peso, el contenido de cocarboxilasa del cerebro casi se duplica, mientras que en el hígado el aumento es de diez veces. Esto podría indicar que en el hígado se almacena tiamina, de donde pasaría a los tejidos. LOHMAN y SCHUSTER⁷⁴, en 1938, probaron que en el hígado y riñones se fosforila la tiamina, elaborándose cocarboxilasa, y puede defosforilizarse la cocarboxilasa, según OCHOA⁹¹, para dar vitaminas libre; ésta se transporta por el plasma hacia los tejidos, que la vuelven a fosforilizar más lentamente, según el mismo OCHOA⁹².

La tiamina se halla en la sangre en dos formas distintas: libre en el plasma y como cocarboxilasa en los hematíes. De la tiamina total de la sangre, PI SUÑER¹⁰⁸ dice que cerca del 90 por 100 está en forma de cocarboxilasa.

FLORINGIN y SMITH³⁴ afirman que los elementos figurados de la sangre transforman tiamina en pirofosfato de tiamina. En el organismo la tiamina esterificada es varias veces mayor que la tiamina libre, según BYERRUM¹⁵.

La cantidad total de tiamina de los tejidos es por término medio de 25 mg. El tejido que la contiene en mayor cantidad es el músculo cardíaco, siguiendo cerebro, riñones, hígado y músculos estriados, según COWGILL²¹. FERREBES, WEISSMAN, PARKEN y OWEN¹⁰⁸, cuantificaron en gammas por gramo de tejido fresco la concentración de tiamina de los órganos del cuerpo del hombre, encontrando la siguiente progresión decreciente: corazón, 2-3; riñón, cerebro e hígado, 1, y músculos esqueléticos, 0,5.

Se ha encontrado que la cantidad de cocarboxilasa de la sangre varía directamente con la cantidad total de tiamina y con el grado de saturación de los tejidos. Hacen excepción los casos en que hay policitemia o enfermos que recibieron intensa terapia durante un período muy corto de tiempo, según OCHOA y PETERS⁹² y GOODHART y SINCLAIR⁴³.

El organismo es incapaz de almacenar tiamina en forma duradera. Cuando se aumenta progresivamente la tiamina en el régimen alimenticio, su concentración llega finalmente a la saturación, que no se sobrepasa, según LEONG⁷², aunque se aumente la absorción. Cuando el organismo se encuentra saturado, el 90 por 100 de la vitamina se metaboliza. Si se ingiere una cantidad mayor a las necesidades óptimas, el exceso se pierde, destruyéndose en el organismo y eliminándose por las heces o por la orina como tiamina libre, cocarboxilasa o productos de degradación (piridina, priamina).

La tiamina administrada a ratas como fosfato se excreta mucho más lentamente que cuando se administra como tiamina libre, según MARELLA⁸⁰.

Si el organismo se halla provisto de una cantidad suficiente de tiamina, y si las reacciones metabólicas se efectúan normalmente, su fosforilación para formar cocarboxilasa es muy rápida, desempeñando papel importantísimo en el metabolismo de los hidratos de carbono; según PETERS¹⁰⁵, decarboxilando el ácido pirúvico, metabolito que viene a ser el nexo de unión entre la fase aeróbica y anaeróbica, la clave del ciclo tricarboxílico de Krebs, así como es el punto de contacto con la degradación de los lípidos y los prótidos, de acuerdo con los trabajos de OSBORN⁹³ y MERLINI⁸⁷, respectivamente.

La piruvemia normal en los adultos, de acuerdo con MARKEES⁸⁸, varía de 0,6-1,0 mg. por 100, variando esta cifra con la técnica utilizada en la cuantificación.

En los niños eutróficos, de 0-2 años, según GUSTIN KAIRUZ⁴⁶, la piruvemia es de 2,67 miligramos por 100, disminuyendo gradualmente a medida que el niño aumenta su edad.

Según PANZINI⁹⁷, la sangre arterial tiene más ácido pirúvico que la sangre venosa; pero se han comprobado variaciones irregulares sin relación con la glucemia.

ESBENKIRKAND y CHIEFFI⁸⁰, haciendo estudios en personas de mediana edad y ancianos, comprobaron que la tiamina tenía tendencia a disminuir con la edad (coeficiente de correlación edad-tiamina, 0,20), mientras que el ácido pirúvico aumentaba (coeficiente de correlación tiamina-ácido pirúvico, 0,14).

La digestión de alimentos aumenta la piruvemia, que alcanza el máximo a las dos horas, después de las cuales disminuye; como las proteínas se convierten en dextrosa y tienen acción dinámico-específica en el metabolismo, es posible que el aumento de ácido pirúvico, después de alimentación mixta, se deba no sólo al incremento del metabolismo del azúcar, sino también a la producción de ácidos cetónicos provenientes de los aminoácidos, según sostienen FRIEDMANN, HAUGEN y KMECISK³⁶.

La ingestión de glucosa influye en la piruvemia; así, BUEIDING¹² y CANTARROW¹⁶ encontraron que en sujetos normales la ingestión de glucosa produce aumento de este ácido, llegando al máximo de una-dos horas y normalizándose a las tres-cuatro horas. En pacientes con deficiencia de tiamina aumenta el piruvato. SMICH¹¹⁸, estudiando los efectos de la ingestión de glucosa en personas de edad avanzada, confirmó el aumento de ácido pirúvico después de cincuenta minutos.

LAGUNA, CHAGOYA y PARDO⁶⁹, de Méjico, con perfusiones en el hígado, comprobaron que la fructuosa disminuye el piruvato y la administración de piruvato disminuyó lentamente la fructuosa. KIANK⁶⁸ comprobó que en mujeres en estado grávido, donde la piruvemia está aumen-

tada a un promedio de 2,58 mg. por 100, al administrarles 25 gr. de fructuosa y 25 gr. de glucosa la piruvemia disminuye en 1,3 mg. por 100.

El ejercicio muscular leve, tal como caminar, no afecta la cantidad de ácido pirúvico; pero el ejercicio muscular violento produce aumento; este incremento, encontrado en la sangre durante y después del ejercicio intenso, está formado por la eliminación del ácido láctico acidificado, variable según ERLING²⁹, JOHNSON y EDWARDS⁵⁷ y FRIEDMANN, HAUGEN y KMECISK³⁶.

JAVIER CORREA MILLER²⁰, de Lima, estudió la relación de los ácidos láctico y pirúvico con la actividad muscular y determinó la concentración al nivel del mar (Lima) para tener cifras basales de ácido pirúvico y láctico. Estudió en Lima a 10 sujetos sanos, nativos de la costa: a) En condiciones basales. b) Inmediatamente después de una carrera hasta el agotamiento. c) Después de un período de veintiocho minutos de recuperación. Estos sujetos fueron trasladados a Morococha y se observó que en los primeros meses no se produjeron cambios; al finalizar el quinto y sexto mes de observación se encontró ligera disminución de ácido pirúvico, discreto aumento de ácido láctico y una más considerable en la relación L/P. Durante los últimos meses de permanecer en la altitud aumentaron gradualmente la tolerancia al ejercicio y a la producción de ácido láctico.

GOLDSMITH y FONTONE⁴² estudiaron las variaciones fisiológicas en la concentración y relación de los ácidos láctico y pirúvico en la sangre de personas aparentemente sanas y en pacientes con diversos estados morbosos. El lactato y piruvato de la sangre dió cifras iguales, tanto en sujetos que estaban en reposo como cuando en ayuno, ejecutando ligeros ejercicios. Con ejercicio prolongado de dos-tres horas observó aumento de ácido láctico en la sangre, mientras que el ácido pirúvico permaneció estacionario. La administración de glucosa determinó aumento de ácido pirúvico y ácido láctico.

SACKS y MORTON¹¹³ estudiaron el ácido pirúvico y láctico después de la contracción del músculo pectoral y comprobaron que aumentaba.

GOLDSMITH y FONTONE⁴² observaron que después de electroshock se produjo aumento de lacticemia y piruvemia en mucha mayor cantidad que en personas normales.

La hipoxia produce aumento de lacticemia, y la hipoxia más marcada determina aumento de la piruvemia, como lo comprobó C. MONGE CASSINELLI⁸⁹. La determinación del ácido pirúvico en la sangre de sujetos normales al nivel del mar y en nativos trasladados de Huancayo (3.280 m.), Oroya (3.730 m.) y Morococha (4.540 m.) a Lima comprobó que este aumento es efectivo. FRIEDMANN, HAUGEN y KMECISK³⁶ confirmaron con estudios efectuados en altitud artificial, así como FRIEDMANN, IVY, MILLER, BLUN y HARRY³⁷ comprobaron con altitud experimental de 15.000 pies que hay hiperconcentración de ácido pirúvico en la sangre del hombre en descanso porque

estaba expuesto a la anoxia. Las variaciones se suprimieron, suprimiendo la anoxia antes que disminuya la presión barométrica. La relación de lactatopiruvato está relativamente inalterada cuando se ingiere azúcar antes y durante la anoxia.

Investigaciones detenidas han mostrado que en muchos casos la alimentación ordinaria apenas cubre las necesidades de tiamina y se hace francamente insuficiente en el embarazo, lactancia, ejercicio muscular y fiebre.

YOUNG⁵⁷ estudió el estado nutritivo con respecto a tiamina y riboflavina en 1.200 personas, encontrando deficiencia considerable.

LU⁷⁶, trabajando en ratas, conejos y hombres, ha probado que la hiperpiruvemia se debe a perturbaciones del metabolismo por hipovitaminosis, lo mismo que THOMSON y JOHNSON³⁷, que hicieron experimentos en palomas y ratas normales y en avitaminosis tiamínica.

Según G. RINDI, V. PERRI y G. FERRARI¹¹¹, el piruvato sanguíneo permanece más o menos constante del primero al quinto día en ratones con avitaminosis tiamínica; luego aumenta a cerca del doble de la cifra inicial. La cantidad de tiamina disminuyó rápidamente, especialmente en el hígado, en la siguiente proporción: hígado, 7,6 por 100; músculo, 25 por 100, y cerebro, 34 por 100 de las cifras iniciales. En ratones moribundos al dieciocho día, sin síntomas neuromusculares, el peso del cuerpo aumentó en los primeros 1-5 días y luego disminuyó progresivamente, siendo la disminución total cerca de 21 por 100 del peso inicial, según RINDI¹¹¹ y colaboradores.

WECHSLER¹²⁷ y cols. probaron que la gravedad de la avitaminosis tiamínica experimental aumenta en proporción a las cantidades de alcohol que se añadieron al régimen carencial, y que la cantidad de tiamina necesaria al organismo aumenta con la proporción de hidratos de carbono del régimen alimenticio, en tanto que disminuye mientras se incrementa el consumo de lípidos.

WILLIAMS y SPIES²¹ sostienen que la sustitución de los hidratos de carbono por grasas disminuye la necesidad de tiamina; lo mismo afirma WRIGHT¹³¹ y HOLT y EMMETT⁶¹, que hicieron experimentos en niños, de donde se observó la eliminación de tiamina por la orina al sustituir hidratos de carbono por grasa.

La necesidad de tiamina aumenta en todos los casos que se produce aumento del metabolismo, como sucede en el hipertiroidismo, enfermedades febriles, etc., y cuando hay una mala absorción a causa de diarreas o por excreción excesiva por la orina a consecuencia de poliuria. La mayor necesidad de tiamina se comprueba en el beri-beri.

LASZART¹²² comprobó que los síntomas beribéricos en la rata (bradicardia y aumento de ácido pirúvico en la sangre) se encuentran también, después de la resección de las suprarrenales, en animales suprarrenoprivos; estos signos

mejoran con tiamina, pero más si se asocia tiamina más cortina.

Excesiva dosis de tiamina en ratas hipoalimentadas aumentan la pérdida del peso y llevan a los animales más rápidamente al límite de resistencia compatible con la vida, según GIACOLONE³⁹.

FERRARI³², haciendo experimentos en cuatro grupos de ratas, dos de ellos con deficiencia de tiamina, encontró en las últimas aumento de ácido pirúvico.

Según PEI-KUANG LI¹⁰³, la acumulación de ácido pirúvico en los animales avitaminósicos tiene papel importante en la patogenia de los síntomas asociados a la deficiencia de tiamina. Determinó ácido pirúvico durante el primer mes y la cantidad de piruvato en la sangre aumentó a más de 60 por 100 (3,49 mg. por 100) sobre la cifra normal (0,96 mg. por 100) durante el segundo mes; el incremento fué de 500 por 100 (5,62 mg. por 100). Con inyecciones de clorhidrato de tiamina se redujo la piruvemia.

CHESLER y HOMBURGER¹⁸ también comprobaron que los ácidos pirúvico y láctico se acumulan en la sangre de animales deficientes en tiamina.

GRUBER⁴⁵ determinó en palomas con deficiencia de tiamina pirofosfato de tiamina en el hígado, corazón, músculos del pecho y cerebro, inmediatamente después de morir; en palomas con dieta abundante en hidratos de carbono y con dieta isocalórica en grasa. El pirofosfato de tiamina fue menor en el primero que en el segundo, lo que sugiere que la disminución de pirofosfato de tiamina es la sola causa de la aparición rápida de los síntomas y de la muerte precoz después de administrar gran cantidad de carbohidratos en la dieta deficiente de tiamina.

Según WRIGTH y SCOTT¹³¹, en los tejidos de ratas deficientes de tiamina la oxidación del piruvato está disminuida y puede estimularse por adición de fosfato de tiamina.

WILLIAMS, MASON y WILDER¹³⁰ afirman que la enfermedad provocada por restricción de tiamina difiere del beri-beri clásico en que no existe edema, dilatación cardíaca y dolor periférico.

KATO y LI⁶⁰, en 150 niños con distintas anomalías que indicaban relativa deficiencia de tiamina, encontraron aumento de piruvemia y la hacen responsable de las alteraciones del metabolismo en los órganos vitales.

KEYS y HEMSCHER⁶¹ hicieron estudios experimentales en el hombre con restricción de tiamina, comprobando aumento de ácido pirúvico y pronunciada taquicardia.

Según DRILL²⁷, aumenta la piruvemia en beri-beri, alcoholismo crónico, neuritis periférica aguda, síndrome de Wernicke, hiperpirexia, enfermedades cardíacas, hepáticas, renales, acidosis diabética, hipertiroidismo, neoplasia, eclampsia, preeclampsia, acidosis postoperatoria y postanestésica.

YOLANDA PALOMINO¹⁰³, de Lima, encontró en personas aparentemente sanas piruvemia de

1,46 mg. por 100 (método Johnson); en pacientes con enfermedades infecciosas, 2,13 mg. por 100; del aparato circulatorio, 3,17 mg. por 100; del riñón, 2,44 mg. por 100, y del aparato respiratorio, 2,31 mg. por 100.

ROSA CHIONG CHIANG¹⁰, de Lima, comprobó experimentalmente las variaciones del ácido pirúvico en la sangre de palomas con avitaminosis tiamínica. Las palomas perdieron peso progresivamente hasta los treinta días, en que se presentó polineuritis, a la vez que la piruvemia alcanzó aumento significativo.

ABDERHALDEN y MOURIQUAND¹ afirman que el ácido pirúvico en la sangre y tejidos, por deficiencia de tiamina, determina en las palomas estado convulsivo con aumento de glucógeno hepático. Esta comprobación se ha interpretado como que el aumento de ácido pirúvico en los tejidos y en la sangre inhibe la demanda de las reservas glucogénicas del hígado.

Como el tejido nervioso se satura rápidamente de ácido pirúvico, pasa a la sangre, donde se encuentran cifras muy superiores a 1,3 mg. por 100; sin embargo, debe recordarse que el aumento de piruvemia no se presenta sino en la hipovitaminosis prolongada, según SPINETTI BERTI¹²⁰.

COWGILL²¹ comprobó que el ácido pirúvico aumenta en el alcoholismo crónico acompañado de deficiencia nutritiva. En personas sanas y hepatópatas, pequeñas dosis de alcohol estimulan los procesos oxidativos determinando aumento de 90 por 100 en ácido pirúvico, según PANZINI y CAIRELLA⁹⁹.

En casos de hiperpirexia sin deficiencia de tiamina, así como también en casos de pirexia inducida por vacuna en sujetos sin enfermedad metabólica, el ácido pirúvico y láctico aumentaron, según MALISIA, SCAELLATO y BOCARDELLI⁷⁹.

En los casos de síndrome de Wernicke, según BUEHING, WORTIS y STEIN¹⁴, se produce aumento de ácido pirúvico. MALAMUD y SKILLICORN⁷⁸ afirman que los síndromes de Wernicke y Korsakoff resultan de deficiencia de tiamina con aumento de ácido pirúvico.

BARGONI⁴ estudió en ratas normales y cancerosas la piruvemia, encontrando en estas últimas aumento de ácido pirúvico.

Se ha comprobado hiperpiruvemia en eclampsia y preeclampsia después de narcosis y operaciones o tratamientos por rayos X, según KASER y MARKEES⁷⁸.

En acidosis postanestésica y postoperatoria, MARKEES⁸⁴ y cols. comprobaron aumento de ácido pirúvico, sobre todo después del uso de barbitúricos, protóxido de nitrógeno y éter, aumento que se comprueba 24-48 horas después de la intervención.

KLEIN⁶², en enfermos con diabetes mellitus, encontró que en ayunas y descanso la concentración de ácido pirúvico es normal. La administración de insulina en cantidad que no produce shock origina significativamente variaciones, pero cuando se administra insulina y glucosa hay notorio incremento en el metabolismo del

piruvato. Estas observaciones las confirmaron BUEHING¹⁰ y cols., comprobando además que las inyecciones de piruvato y lactato no modificaban la concentración normal de glucemia.

En acidosis diabética, GILLILAND y MENCER⁴⁰ encontraron aumento de ácido pirúvico en la sangre en 12 conejos con diabetes aloxánica y en cuatro enfermos con acidosis diabética. La inyección de glucosa en conejos normales produce aumento de piruvato, lactato y glucosa, e inyectando simultáneamente insulina y glucosa aumenta mucho el piruvato y el lactato en ambos grupos. En conejos que recibieron insulina, tanto el lactato como el piruvato decrecen, pero luego aumentan, según ISHI TORU⁵⁴.

En personas normales, prediabéticas y diabéticas, según NORMAN SHIFTER¹¹⁶, después de administrarles glucosa hubo aumento considerable de ácido pirúvico.

Según STEP, KÜHNAU y SCHROEDER¹²², en ligera diabetes aloxánica la desaparición del ácido pirúvico inyectado se produce con retardo; en verdadera diabetes aloxánica, el aumento endógeno de ácido pirúvico es evidente. La insulina no tiene efecto en estos casos, pero la concentración de la piruvemia se normalizó administrando tiamina.

HONORATO y KRULOVIC⁵², de Santiago, estudiaron la relación de la diabetes pancreática con la tiroides y con el metabolismo del ácido pirúvico y el comportamiento de la piruvemia en ratas pancreatoprivas y tiroprivas, encontrando que en la diabetes pancreática de la rata aumenta progresivamente la piruvemia desde el momento que se instala el trastorno glucídico en los que han recibido tiroides desde el principio del experimento y no en los tiroprivos. Afirman que la falta de insulina es la responsable de acumulación de ácido pirúvico, siendo éste necesario para la degradación de los glúcidos.

MOREAU, BONFILS, DETRAVERSE y HADJISSOTIRICU¹³⁰ estudiaron la acción de la glucosa sobre la glucemia y piruvemia y comprobaron en sujetos normales que glucemia y piruvemia evolucionan paralelamente. En los diabéticos pueden ocurrir dos posibilidades: a) La piruvemia no sobrepasa de 1,3 mg. por 100. b) La piruvemia aumenta sin acidosis. Los autores consideran que la prueba de la tolerancia a la glucosa, con determinación de la piruvemia, permite establecer dos categorías de diabéticos: una, que los pacientes tienen piruvemia disminuida, son sensibles a la insulina y poco predispuestos al coma; otra, en la que hay hiperpiruvemia, resistencia a la insulina y los enfermos no registran antecedentes familiares de diabetes.

PANZINI y FERSINI⁹⁶ afirman que después de la administración de glucosa sobreviene aumento de ácido pirúvico, tanto en el sujeto sano como en el diabético, y en la sangre venosa la presencia de ácido pirúvico se realiza con más retardo o paralelamente a la glucemia, a diferencia de lo que se produce en los organismos normales.

CAIRELA y PANZINI¹⁰⁰ estudiaron la acción hi-

perpiruvemígena de la adrenalina en la sangre venosa y arterial y afirman que la insulina aumenta la piruvemia del hombre sano en ayunas y además sostienen que la insulina actúa sobre la piruvemia del diabético con un efecto menos frecuente y mucho más intenso que aquel que ejerce sobre sujetos normales.

CONSUELO MENDOZA⁸⁶, de Lima, estudió experimentalmente la acción de la histamina sobre la piruvemia del conejo y encontró que la cifra normal varía entre 4,25 mg. por 100-5,76 mg. por 100 con un promedio de 5,13 mg. por 100, y cuando inyectó histamina la concentración disminuyó a 1,87 mg. por 100. La hipopiruvemia se presenta a los quince minutos de administrar histamina, para seguir disminuyendo hasta la hora, retornando a las cifras normales a la hora y media.

PAPAYANNO y VASILOUNIS¹⁰¹ estudiaron el ácido pirúvico y láctico contenido en la sangre de pacientes con diabetes y esquizofrenia. El ácido pirúvico se encontró aumentado y la relación del ácido pirúvico-láctico disminuida.

En el Departamento de Fisiología de la Escuela de Medicina de Nagoya²⁶ se estudió el contenido de ácido pirúvico en hombres diabéticos, comprobando que decrece después de administrarles subcutáneamente tiamina y riboflavina. La disminución fue más pronunciada cuando se dieron juntas las dos vitaminas que cuando se administraron separadamente.

MILLER y THOMAS⁸⁸ afirman que la administración oral de 50 gr. de glucosa produce hiperpiruvemia en sujetos normales u obesos. El aumento es mayor en sujetos obesos que realizan ejercicios moderados, atribuyendo el aumento a circulación inadecuada más que a perturbación del metabolismo.

LEIF NIFOS y ARNÉ P. SCOWBY⁹⁰ afirman que la piruvemia fué mayor en los sujetos obesos que en los delgados; en el estado de ayuno y después de ligera comida, ningún cambio significativo se produjo por una gran ingestión de alimentos.

MARKEES y MAYER⁸⁵ comprobaron que la inyección de piruvato de sodio a conejos aumenta el ácido pirúvico sanguíneo y que estas cifras retornaron a lo normal a los sesenta minutos.

LECOQ, CHAUCHARD y MAZONO⁷¹ demostraron que el metabolismo del piruvato de sodio inyectado está marcadamente acelerado por el extracto de hígado, adenina y escasamente por el ácido ascórbico y tiamina.

BUEING y GOLDFARD¹² comprobaron que cuando se inyectan en el hombre D-lactato de sodio o D-lactato de sodio se produce incremento de ácido pirúvico mayor con el D-lactato de sodio. Las inyecciones de piruvato produjeron aumento del lactato sanguíneo y otros compuestos carbonílicos como ácido pirúvico. El piruvato inyectado desapareció más rápidamente de la sangre que la misma cantidad de D-lactato. Estas variaciones no se afectan por la inyección de

grandes cantidades de insulina, según FORNARI.

WILKINS, WEISS y TAYLOR¹²⁸ estudiaron la acción farmacológica del piruvato de sodio administrado por vía oral o intravenosa en personas sanas y con deficiencia de tiamina, encontrando sólo aumento de sistole y suave catarisis. El efecto cardíaco lo atribuyen a alcalosis pasajera y los defectos catárticos a hipertonidad de la solución administrada. La inyección del piruvato en sujetos normales aumenta su concentración, que volvió gradualmente a su cifra original en el transcurso de una hora. El nitrógeno no proteico y la glucosa de la sangre no variaron mayormente. El ácido pirúvico se cuantificó en la orina de sujetos normales después de quince minutos a seis horas de haberlo inyectado por vía intravenosa. Algunos de los pacientes con avitaminosis tiamínica mostraron tendencia a aumento más prolongado de la "bisulfite binding substance" en la sangre después de una inyección endovenosa de piruvato.

PICCO A. MASENTI¹⁰⁶ ha investigado ácido pirúvico en la sangre de 60 pacientes tuberculosos, encontrando hiperpiruvemia que no está en relación con la gravedad de la enfermedad. La administración de tiamina causó una pasajera disminución de ácido pirúvico.

ELYS y WILSON²⁸, estudiando las variaciones del ácido pirúvico sanguíneo en los niños, observaron que disminuía durante la anestesia con éter, y sostienen que esta disminución se debe a perturbación del metabolismo de los hidratos de carbono.

FAVACCHIO³¹ afirma que la piruvemia aumentó en la postanestesia y acidosis postoperatoria. De aquí que se haya sugerido combatir la acidosis con cocarboxilasa.

PIRUVEMIA EN HEPATÓPATAS Y CARDÍOPATAS.

A. En enfermos hepáticos.

El hígado es la víscera de mayor capacidad para fosforilizar tiamina y posiblemente la almacena; de aquí que, en ciertas hepatopatías, tal capacidad esté disminuida. Según WILLIAMS y BISSELL¹²², en el sujeto normal la inyección intravenosa de 15 mg. de tiamina produce rápido aumento de cocarboxilasa y tiamina libre; mientras la tiaminemia disminuye rápidamente a lo normal, la cocarboxilasa permanece aumentada por más de una hora. En la cirrosis hepática hay aumento rápido de tiamina, pero el de cocarboxilasa es menor que en los sujetos normales. En ésta y otra hepatopatías hay déficit de tiamina, y a juzgar por el aumento de piruvemia, especialmente en el coma hepático.

MARCHE, MARNAY⁸² y LOTTÉ⁷⁵, estudiando la piruvemia, encontraron aumento en los hepatopatas, sobre todo en los casos graves. Afirman que más de 2 mg. por 100 implica mal pronóstico y cifras superiores a 3 mg. por 100 se hallan en enfermos agónicos. De aquí que en las hepa-

topatías con ictericia o no dé buenos resultados administrar tiamina, que debe administrarse de modo precoz al mismo tiempo que otras medidas terapéuticas habituales.

MARKEES⁸³ ha demostrado que la cocarboxilasa tiene efectos terapéuticos indiscutibles, habiendo observado mejoría mediante diversas pruebas de la función hepática.

LASH⁷⁰ comprobó la eficiencia del pirofosfato de tiamina en el tratamiento del coma hepático, diabético y vómitos acetónicos, y sugirió emplearla en la difteria tóxica, porque podría normalizar los procesos metabólicos del ácido pirúvico facilitando la utilización de los glúcidos por el miocardio lesionado en razón que la cocarboxilasa restablece el proceso de la fosforilación.

SNELL y BUTT¹¹⁷ sostienen que el aumento de ácido pirúvico en la sangre de pacientes con enfermedad del hígado, que estaban en coma hepático, resulta de perturbación de ciertos sistemas enzimáticos (coenzima-cocarboxilasa) que juegan papel importante en el metabolismo intermediario de los glúcidos.

PEKKEK¹⁰⁵ afirma que la tiamina (5-20 miligramos por 100 ml.) disminuye el ácido pirúvico en la sangre de sanos y de hepatópatas. No tiene efecto sobre la glucemia en sanos o en los que tienen hepatitis y diabetes. La administración con glucosa aumenta el efecto de la hiperglucemia de éstos, mientras en combinación con insulina disminuye el efecto hipoglucémico.

PANZINI¹⁰⁰ administró cocarboxilasa (100 miligramos por vía intramuscular) a 12 sujetos y 12 hepáticos en ayuno y en reposo durante doce horas y determinó ácido pirúvico simultáneamente en sangre de arteria femoral y de la vena basilica a 15, 45 y 90 minutos; después de la inyección, la piruvemia inicial fué variable en ambos grupos; los hepatópatas no mostraron ninguna característica especial con referencia a la relación arteriovenosa; las inyecciones de cocarboxilasa disminuyó algunas veces la piruvemia en normales; en hepatopatías las variaciones fueron raras en sangre arterial y venosa y da la variabilidad espontánea de la piruvemia; la insuficiencia hepática no parece tener influencia sobre la relación entre el piruvato endógeno y el pirofosfato administrado.

Según PANZINI y FERSINI⁹⁹, las determinaciones de glucosa y ácido pirúvico sirven de control directo de la función hepática en el diabético.

CUTOLO²², combinando la administración de glucosa (7,5 gr./kg./día, intra-p.) por diez días con alimentación abundante de grasas y escasa en proteínas, produjo disminución considerable de lípidos totales y aumento de glucógeno y fosfatos (libres y en adenosín trifosfato) en el hígado. La glucosa tuvo efecto similar, pero menos marcado.

GRUBER⁴⁵ cuantificó pirofosfato de tiamina en hígado, corazón, músculo del pecho y cerebro de palomas, inmediatamente después de morir, con dietas de diferentes composiciones, pero de-

ficientes en tiamina. Con dieta abundante en carbohidratos, el pirofosfato de tiamina del hígado y corazón fué menor que en el músculo pectoral y cerebro. Aumentó con una dieta isocalórica abundante en grasas.

Las palomas avitaminósicas, en espasmo, ofrecen glucógeno aumentado en el hígado porque los tejidos tienen menor necesidad de glucosa, porque está inhibido el desdoblamiento de los carbohidratos y aumentada la resíntesis a glucógeno del ácido pirúvico que se acumula en el organismo, según STEPP¹²² y cols.

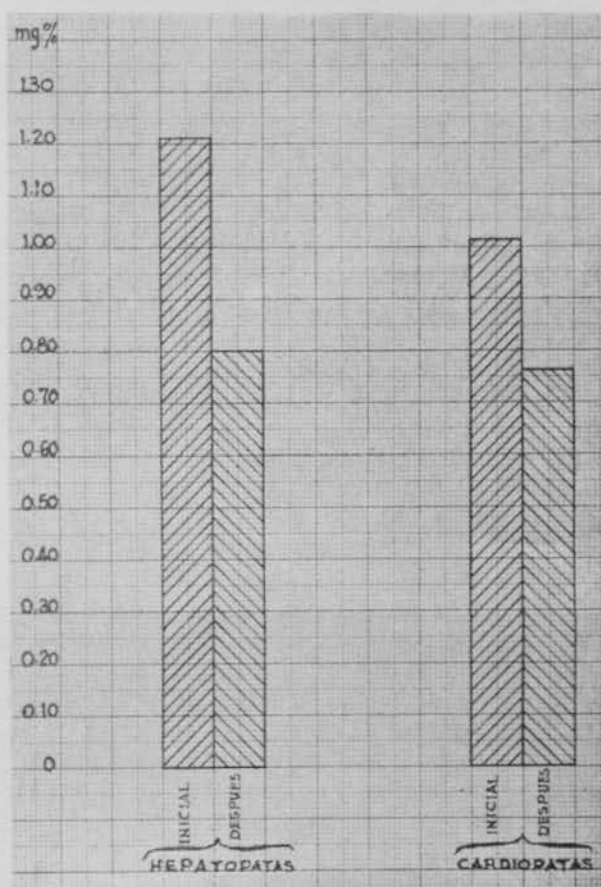


Fig. 1.—Histograma de los resultados obtenidos cuantificando piruvicemia antes y después de administrar 300 mg. de tiamina.

ENRIQUE LODIGIANI⁷³ hizo experimentos con ratas, en las cuales les ligó el conducto biliar, determinando el ácido pirúvico en cuatro grupos: en ocho ratas en las que sólo se les ligó el conducto biliar y luego fueron decapitadas, hubo aumento significativo de ácido pirúvico; a las que se les dio adenosín trifosfato, 1 mg./100 gr., aumentó moderadamente el ácido pirúvico; a las que se les dio tiamina no ofrecieron variación; a las que se les administró cocarboxilasa ofrecieron hipopiruvemia. La ligadura del conducto biliar produce marcada alteración en el sistema de la fosforilación. Por falta de coenzima se acumula ácido pirúvico, que la cocarboxilasa mantiene en concentración, previniendo la acidosis que complica la condición de pacientes con estasis biliar.

PARIDA¹⁰² estudió la concentración de la piru-

vemia en enfermos a los que también se les hizo siete pruebas de función hepática, en 24 sujetos enfermos del hígado y 15 sanos, comprobando que la piruvemia estaba en límites normales en los sanos y que en los enfermos las pruebas hepáticas estaban en directa correlación con el aumento de ácido pirúvico.

DAWSON²³ comprobó en enfermos con cirrosis hepática que la concentración de ácido ketoglutarico en la sangre venosa estaba aumentada, pero la cifra promedio de ácido pirúvico estaba normal. Ambas concentraciones aumentaron progresivamente a medida que se instalaba el coma hepático. No hubo correlación entre las concentraciones de amoníaco arterial y venoso y de ácido ketoglutarico y pirúvico. No se comprobó reacción constante de alfa-ketoglutarico en 10 pacientes cirróticos a los que se administró 3 gr. de cloruro de amonio por vía oral, pero en cuatro de seis pacientes en estado de precoma se administró ácido tiótico, pero no produjo reacción constante en los síntomas clínicos y en la concentración sanguínea de alfa-ketoglutarico.

AMATUZIO² hizo investigaciones en 36 pacientes con enfermedades hepáticas, incluyendo 12 con hepatitis virósica y 24 con cirrosis; 12 de éstos presentaron coma hepático (7 c/cirrosis y 5 c/hepatitis). La piruvemia en el grupo con hepatitis (excluyendo los que estaban en coma) fué normal. El grupo con una simple cirrosis descompensada tenía cifras moderadamente aumentadas en la sangre que regresaron a cifras normales en pocos días. Las cifras mayores en la sangre se presentaron durante el coma hepático, en el que el ácido pirúvico estuvo constantemente aumentado. Las determinaciones en serie probaron que hubo aumento brusco durante el coma y que declinaba a medida que el paciente mejoraba. La hiperpiruvemia depende del grado de la insuficiencia hepática.

STROHMEYER¹²⁴ determinó la concentración sanguínea del alfa-keto-glutarato, pirúvico y difosfopiridín nucleótido en sujetos normales y cirróticos. Las cifras de ácido ketoglutarico, pirúvico y difosfopiridín nucleótido fueron: 0,14, 0,77 y 1,57 mg. por 100, respectivamente. La concentración de difosfopiridín nucleótido fue normal en cirrosis hepática, mientras que el ácido pirúvico estuvo aumentado en grado moderado. El ácido alfa-ketoglutarico aumentó en correlación con la sintomatología de la enfermedad del hígado.

Cuando hay deficiencia de tiamina en el hígado disminuyen los compuestos fosforados, especialmente el adenosín trifosfato.

Se relaciona a la tiamina con la patogenia de la cirrosis hepática porque el alcoholismo provoca carencia de tiamina e insuficiencia alimenticia, a la que cada vez se otorga mayor importancia, sobre todo por los regímenes desequilibrados en provecho de los glúcidos, que obligan a un mayor consumo de tiamina. La acción de la tiamina sobre el hígado la estudió THIROUX, quien

produjo hepatitis grasa por avitaminosis tiamínica; BIRCH y HAMILTON ocasionaron cirrosis experimental en el conejo, alimentándolo con dietas en las que predominaron los glúcidos. La tiamina actúa en sinergia con ciertos elementos lipotrópicos como la colina. En los animales de experimentación las dietas con tiamina y abundantes carbohidratos provocan síntomas carenciales con más rapidez que las dietas abundantes en grasas o proteínas.

A. KOCH⁶⁴ afirma que la tiamina y nicotinamida aumenta el glucógeno del hígado en 100 por 100 y 50 por 100, respectivamente, mientras que la tiamina no influye en nada.

RYSER y FREI¹¹², aceptando que el difosfato de tiamina está vinculado con las mitocondrias, expresa que la incorporación y distribución intracelular de tiamina no se altera por la avitaminosis tiamínica, aunque sí se ha comprobado decrecimiento en peso de las mitocondrias.

GODOFREDO SCOTTI¹¹⁴ dice que 18 pacientes con insuficiencia cardíaca y estasis hepática presentaron alteraciones de la glucogenopenia y glucogenolisis con síntomas parecidos a la cirrosis y hepatitis.

B. En enfermos cardíacos.

Se acepta que vitaminas, ácido pirúvico y hormonas ejercen influencia preponderante en el funcionamiento del aparato circulatorio.

COWGILL²¹ sostiene que la tiamina no tiene influencia específica en el corazón normal y sólo en la deficiencia de tiamina.

LAMBAY¹²⁷ estudió la "nutrición del miocardio", probando que la tiamina interviene en la patogenia de ciertos desfallecimientos cardiovasculares con el mismo valor que las lesiones valvulares, hipertensión arterial, afecciones renales o enfermedades infecciosas.

RINGLAR¹²² pudo demostrar que la tiamina cristalizada estimula el latido de la aurícula aislada, actuando como factor "automático", que sólo puede actuar si se halla presente pirofosfato de tiamina.

KORNES, DEL CAMPILLO y OCHOA⁶⁵ probaron que la oxidación rápida del ácido pirúvico y del ácido tricarbónico se hacen en el músculo cardíaco con intervención del difosfopiridín nucleótido.

En el músculo cardíaco, WEISS y WILKINS¹²⁵ probaron que el clorhidrato de tiamina actúa como un aceptor para unirlos con los carbohidratos y aminoácidos, incrementando el metabolismo intracelular, según WILLIAMS y FRALIN¹²⁹.

La oxidación de los glúcidos en el miocardio no se limita al ácido pirúvico, sino que comprende el ácido láctico y produce bradicardia (BIRCH-HARRIS).

Según CANTARROW y TRUMPER¹⁰, la falta de oxígeno reduce el ácido pirúvico a láctico (glucólisis anaerobia), cuya reacción se inhibe por medio de suministro adecuado de oxígeno.

CAMPELL y ALLISON¹²⁷, estudiando los regis-

tros electrocardiográficos de enfermos atacados de polineuritis tóxica, encontraron que las lesiones cardiovasculares sobrepasan en importancia a los síntomas neuríticos y que es necesario vincular la carencia de tiamina con las alteraciones circulatorias.

En América (JONES, SURE, WEISS, WILKINS, GOODHART, JOLIFFE, WOOD, UNGLY, COSSIO y MOIA) y en Europa (BICKEL, VANNOTH y MERIEL) observaron enfermos con signos de hipovitaminosis leve que simultáneamente padecían trastornos circulatorios y cardíacos variados. En su forma más pronunciada estos trastornos cardíacos se asemejan a la insuficiencia del corazón derecho, conocida como "corazón beri-berico", que ofrece alteraciones características en el electrocardiograma, disminución de la presión arterial, taquicardia, edema e hipoproteíne-mia. BICKEL las llama "miocardias por carencia".

COWGILL²¹ dice que la aurícula, al recibir menos oxígeno que al estado normal, se altera en su función, probando que es sensible a la deficiencia de tiamina. La aurícula pierde su tonicidad y se distiende ante la presión que ejerce el torrente sanguíneo.

El corazón presenta una acumulación de líquido intersticial entre sus cifras musculares (edema) y también vacuolas dentro de sus fibras y en las células de los ganglios nerviosos suelen existir lesiones miocárdicas en focos. El edema extra o intracelular produce aumento del peso del corazón. Al administrar tiamina, según WENCHEBACK, la dilatación cardíaca suele reducirse "como hielo al Sol"; por consiguiente, no se trataría de verdadera hipertrofia con multiplicación de las fibras, sino de un "edema cardíaco" con retención hidrónica predominante en el corazón y músculos (beri-berí húmedo). La vitamina influye sobre el metabolismo hídrico, pero no se conoce todavía el mecanismo de esta reacción. Probablemente los edemas son de origen central debidos a lesión del centro de la diuresis.

Las alteraciones miocárdicas que produce la avitaminosis tiamínica no son iguales en todas las especies animales. Así, en las palomas se presenta bloqueo del corazón (CARTER y DUVY) o bradicardia (SANKARAN y KRISHMANN), y en ratas bradicardia de tipo sinusal (DRUVY, HARRIS y MARDSLEY). Las alteraciones cardíacas en el beri-berí humano se conocen desde hace tiempo y las describió ASSLMER y WENCHEBECK y HASHIMOTO. La dilatación del lado derecho del corazón es lo frecuente en el hombre, pero sólo se ha observado una vez en palomas.

Las alteraciones electrocardiográficas en ratas (ZOLT y WEISS) y en el hombre (ROMÁN, WEISS y cols.) son similares: se diferencian porque en el hombre existe taquicardia. PLATT y LU sostienen que la taquicardia en los casos de beri-berí se debe al tratamiento con tiamina.

Intentando correlacionar la alteración bioquímica y la lesión cardíaca en la deficiencia de

tiamina, LU y DU estudiaron la concentración de la piruvemia y el pulso promedio del corazón en las ratas y comprobaron que disminuye en la mayor parte de los casos, y que el aumento de piruvemia en las ratas está en relación con la bradicardia avitaminósica. El empleo de tiamina en las ratas suprimió la bradicardia y restauró la concentración de piruvemia en las ratas avitaminósicas.

BIRCH y HARRIS observaron que hay correlación entre bradicardia y ácido láctico de la sangre.

La vuelta del corazón a su contracción normal se produce cuatro horas después de la inyección de tiamina, lo que probaría que la perturbación cardíaca es la consecuencia de la alteración bioquímica.

Las inyecciones de piruvato en el hombre y en el perro, así como en los conejos, no han producido fenómenos tóxicos y tampoco se comprobó taquicardia aun en los casos en que la piruvemia aumentó cuatro y ocho veces la cifra normal. Estas comprobaciones permiten sostener que el ácido pirúvico en cantidades de 10 miligramos por 100 de sangre no es tóxico y no produce alteraciones cardíacas, a menos que el corazón del conejo sea diferente al del hombre y la rata.

La comprobación que las alteraciones cardiovasculares son síntomas de avitaminosis tiamínica las suministra la observación de que no siempre se desarrolla con otras carencias, como sucede en el alcoholismo, afecciones gastrointestinales (estenosis pilórica), hipertiroidismos, diabetes, embarazo y difteria (KOREETZ), que responde poco a los cardiotónicos, salvo que se administre a la vez tiamina, como lo recuerda B. A. HOUSAY. WEISS y WILKINS²² utilizaron hasta 100 mg. diarios de tiamina en el tratamiento de casos graves; esta dosis probablemente es excesiva, pero no peligrosa, y puede emplearse asegurando un excedente de tiamina.

GOLDSMITH²³ afirma que cuatro de nueve pacientes, con enfermedades del corazón, en los que la piruvemia estuvo aumentada en cantidad de 1,16 mg. por 100 como promedio, la vitamina produjo disminución de la piruvemia y gran mejoría de los síntomas cardíacos. Esta comprobación sugiere que la deficiencia de tiamina altera la relación láctico-pirúvico y que puede ser de origen dietético o debido a cambios metabólicos producidos por anoxia que se asocia a enfermedades del corazón. En la anoxia el ácido láctico aumenta más que el ácido pirúvico, acompañándose también de alteraciones en la fosforilación de la coarboxilasa por disminución de correspondientes sistemas enzimáticos.

GOVERN, GRER y GREIG²⁴ han probado que la administración de tiamina lleva a disminución de ácido pirúvico en el shock experimental y anoxia. Se acepta que la hiperpiruvemia resulta de inhabilidad de los tejidos para usar piruvato; un corazón normal absorbe glucosa, ácido láctico y ácido pirúvico de la corriente sanguínea y

los utiliza adecuadamente. Cuando hay deficiencia de tiamina el corazón pierde la habilidad para oxidar piruvato y por lo tanto se acumula, como lo probaron RANGLES, HIMWICHY y HOM-BURGER¹¹⁰.

Cuando disminuye el aporte de oxígeno a los tejidos aumenta el ácido láctico: es la comprobación que se ha hecho en las cardiopatías. En la insuficiencia cardíaca es muy frecuente que se asocien, reducido caudal de sangre en el corazón, insuficiente oxigenación de la sangre en los pulmones, estasis periférico y aumento del metabolismo. Todos estos factores contribuyen a que la insuficiencia de oxígeno sea grande cuando el paciente se somete a trabajo físico, y en las descompensaciones graves esta insuficiencia de oxígeno puede presentarse aun cuando el paciente permanezca en cama, según recuerdan BODANSKY y BODANSKY⁹. Sin embargo, debe recordarse la observación de TAYLOR, WEISS y WILKINS, que las sustancias sanguíneas, capaces de combinarse con el bisulfito, calculadas como ácido pirúvico, están en mayor cantidad en las cardiopatías orgánicas, pues en 19 pacientes con enfermedades cardíacas descompensadas las cifras de piruvemia variaron de 4,2 a 8,2 mg. por 100 con promedio de 6,2 mg. por 100, mientras que en los individuos sanos fueron de 3,7 a 5,8 mg. por 100 con promedio de 4,7 miligramos por 100.

En las enfermedades del aparato circulatorio, particularmente del corazón, YOLANDA PALOMINO⁹⁵, de Lima, encontró 3,17 mg. por 100 de piruvemia (método Johnson) con variaciones extremas de 2,64-4,06 mg. por 100.

YANOFF¹³³, que ha estudiado el metabolismo de los carbohidratos en las enfermedades del corazón, afirma que el ácido pirúvico aumenta en los enfermos cardíacos, y la alteración se explica por haberse originado una hipoxia por lentitud circulatoria que retarda la oxidación del ácido pirúvico y entonces se acumula.

BOLT¹¹ y cols. determinaron ácido pirúvico en personas normales y cardíacas; durante el trabajo no se observó ninguna diferencia significativa entre normales y cardíacos, pero en el segundo esfuerzo se produjo mayor cantidad de ácido láctico y pirúvico.

SERCEL y JOHNVA¹¹⁵ determinaron en la sangre y orina de 60 pacientes con esclerosis múltiples y 40 pacientes con otras enfermedades neurológicas ácido pirúvico de la sangre y orina. Después de veinticuatro horas de ayuno y después de administrar glucosas o cianocobalamina a 37 pacientes con esclerosis múltiple, la concentración del piruvato estuvo sobre el nivel normal en la sangre y aumentada veintiuna veces en la orina. Resultados similares se obtuvieron en los pacientes con enfermedades neurológicas.

BOLDRINI y MONTEMERO¹⁰, en cinco pacientes con enfermedades cardíacas a quienes dieron 0,4 mg. de digital por día i. m., excretaron por la orina entre 0,6 y 1,0 mg. de riboflavina por día; se les dió 1.000 mg. de cocarboxilasa por vía

endovenosa en sola dosis; la excreción en los siguientes días disminuyó de 24 a 35 por 100. En las enfermedades circulatorias con hiperpiruvemia e hiperlactemia hay alteración de la fosforilación de la tiamina en la que la riboflavina puede estar comprendida.

BEZNAK⁶ estudió el efecto de la deficiencia vitamínica, restricción de alimentos y vagotomía derecha, comprobando que acelera el ritmo del corazón en ratas normales, pero relaja la velocidad del corazón en ratas con déficit tiamínico. La vagotomía bilateral disminuye el ritmo cardíaco en todas las ratas, especialmente en las deficientes de tiamina. La inyección intravenosa de tiamina aumenta la velocidad dentro de los sesenta segundos en ratas normales; en las tiaminodeficientes, esta inyección no tiene reacción inmediata, pero incrementa la velocidad a su valor normal después de cuatro horas. Para que la tiamina ejerza su efecto restaurador en el ritmo cardíaco, son esenciales las conexiones normales del vago.

Según GRUBER⁴⁶, en el corazón de cerdo la tiamina y el pirofosfato de tiamina, añadidos separadamente a la carne fresca y picada, no tiene efecto en la formación del bióxido de carbono cuando se agrega piruvato; la simultánea adición de los dos aumenta la utilización del piruvato y formación del dióxido de carbono y acetoina.

TSEITLEIN¹²⁹ dice que no hay diferencia en el contenido de ácido pirúvico sanguíneo en la esclerosis múltiple y en sujetos de control.

KOSMOLINSKÜ⁶⁶ estudió tejidos de ratas blancas para comprobar los efectos de tiamina y la deficiencia de oxígeno (teniendo a los animales a una altitud simulada de 10.000 m./2 h.), obteniendo las siguientes cifras de oxígeno en cortes de riñón, hígado y cerebro: Control, 9,45, 5,3 y 4,3, con inyección subcutánea de tiamina, pero sin anoxia. Después de cuarenta minutos de la inyección: 10,4, 5,09 y 4,65. La dehidrogenasa del ácido succínico y oxidasa del citocromo disminuyeron por la exposición de la altitud. La administración de tiamina incrementa la actividad enzimática, disminuyendo los efectos de la altitud. La tiamina aumenta particularmente la dehidrogenasa del ácido succínico en los tejidos del cerebro.

KOSMOLINSKÜ⁶⁷ estudió los reflejos condicionados en ratas blancas, administrando tiamina durante la hipoxia. Las ratas blancas recibieron 1 mg. de bromuro de tiamina por 100 gr. de peso y se entrenaron durante 30-45 días en adquirir reflejos motores condicionados (oído y visión). La tiamina acortó los períodos latentes de los reflejos condicionados. Para disminuir la resistencia del sistema nervioso central contra la deficiencia de oxígeno se inyectó a los animales de control, treinta minutos antes del experimento, 0,06 mg. de fenamina por 100 gr. de peso y a los animales de experimentación se les colocó a 12.000 m. de altitud. Los animales con fenamina murieron después de 20 a 45 minutos y

los que fueron inyectados con tiamina y fenamina, después de 1-5 horas, o con sólo tiamina, después de dos horas, ofrecieron incremento de la resistencia del organismo contra la hipoxia.

NIELS HAUGAARD ⁴⁰ estudió la acción tóxica del oxígeno en la oxidación de la glucosa y piruvato en homogenizados del corazón, así como el efecto tóxico del oxígeno sobre el sistema enzimático del corazón y la oxidación de la glucosa y el piruvato. El oxígeno a una presión de una atmósfera 100 por 100 de oxígeno produjo inhibición gradual de la actividad enzimática.

GIOGIO POLI ¹⁶⁰ observó en cuyes después de inyecciones de 10-25 mg. de piruvato de tiamina por kilo disminución de la resistencia a la hipoxia, taquipnea y disminución de la temperatura.

Según BING ⁸, en la anoxia hay a menudo interferencia con la utilización miocárdica del piruvato y en algunas ocasiones también de lactato y glucosa.

Conforme ANTALOCZY ³, la concentración del ácido láctico y pirúvico de la sangre en la descompensación cardíaca explica la energía del músculo cardíaco; las deficiencias pueden causar descompensación cardíaca si las condiciones hemodinámicas no causan insuficiencia circulatoria y la descompensación se incrementa por las condiciones metabólicas.

STAPERT ¹¹⁹ estudió en músculo pectoral y cardíaco de palomas con deficiencia de tiamina la cantidad de ácido pirúvico, ketoglúterico y he-

hidrogenasa después de la adición de pirofosfato de tiamina, comprobando que la concentración se restauró.

Según MAZZELLA ⁸¹, el efecto de grandes dosis de tiamina (30-50 mg./kg.) causa bradicardia, hipotensión y suspensión de la acción del nervio vago sobre el corazón de gatos y perros aun después de la simpatectomía bilateral o administración de tetraetil amonio.

DIOGUARDI y PARENTI ²⁴ afirman que administrando algunas coenzimas y citocromo C se regulariza el electrocardiograma de pacientes enfermos del hígado con miocarditis.

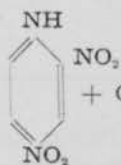
Según AMATUZIO ², la insuficiencia cardíaca puede resultar de aumento del ácido pirúvico por alteración de la función hepática.

INVESTIGACIONES EFECTUADAS E INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS.

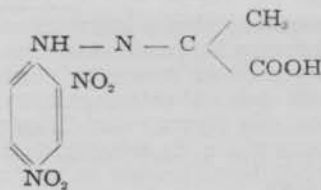
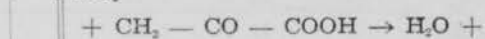
Para determinar piruvemia he empleado la técnica de FRIEDMANN y HAUGEN, modificada por EMILIO PICÓN, de Lima, la que a su vez es modificación de la técnica de BUEIDING y WORTIS y la técnica de LU.

FUNDAMENTO.

El fundamento de la técnica es la formación de una hidrazona: la 2-4 dinitro fenil hidrazona de ácido pirúvico, que por acción de la soda forma un compuesto coloreado que se aprecia en el fotocolorímetro de Evelyn.



2-4 dinitro fenil hidrazona.



2-4 dinitro fenil hidrazona de ácido pirúvico.

Los reactivos que se necesitan son:

1. Acido tricloroacético al 10 por 100 (que precipita proteínas). Se pesa lo más rápidamente posible para evitar que se hidrate; se debe guardar en la refrigeradora y prepararse cada semana.

2. 2-4 dinitro fenil hidrazina al 100 por 100 en HCL N/1 (reactivo de la hidrazina). Se trituran 100 miligramos de 2-4 dinitro fenil hidrazina en un mortero y se va añadiendo en pequeñas cantidades 100 c. c. de HCL N/1; terminada la trituration se filtra la solución con papel de filtro corriente.

Se debe guardar en frasco oscuro, conservar en la refrigeradora y renovarse cada semana. En lugar de 2-4 dinitro fenil hidrazina puede también usarse el hidrocloreto de 4 fenil hidrazina. Se prefiere el primero porque reacciona más rápidamente con los ácidos cetónicos porque su solución es más estable y porque sirve también para determinar las hidrazonas totales.

3. Acetato de etilo Q. P. como disolvente.

4. Carbonato de sodio al 10 por 100. Si la solución no está clara inmediatamente después de su preparación, debe filtrarse. Se debe conservar en frascos parafinados.

5. Hidróxido de sodio. Aproximadamente, 4,5/N.

Para obtener la curva patrón se emplea piruvato de litio.

STANDARDS.

Para preparar los standards se emplean piruvato de litio disuelto en agua destilada y ácido tricloroacético al 10 por 100.

A. Solución stock: 60 mg. por 100.

Se prepara de la siguiente manera: Si 112 es el peso del piruvato de litio y 88 del ácido pirúvico,

112 es a 88

X es a 60

X = 76,32

Pesar 76,32 mg. por 100 de piruvato de litio, disolver y completar a 100 c. c. con agua destilada.

B. De la solución stock 60 mg. por 100 se toma 1 c. c. y se disuelve en 100 c. c. de ácido tricloroacético al 10 por 100 y se agita (se prepara el mismo día de su utilización).

C. De la solución B se toma 5 c. c. y se completa con 5 c. c. de ácido tricloroacético al 10 por 100 y se agita (se prepara el mismo día de su utilización).

La curva standard que servirá de base para todas las apreciaciones se preparó de la siguiente manera:

Solución núm. 1. 3 c. c. de solución de ácido tricloro acético al 10 por 100.....	= blanco.
Solución núm. 2. 1 c. c. de solución C y 2 c. c. de solución de ácido tricloro acético al 10 por 100	= 1 mg. %.
Solución núm. 3. 1 c. c. de solución B y 2 c. c. de solución de ácido tricloro acético al 10 por 100	= 2 mg. %.
Solución núm. 4. 2 c. c. de solución B y 1 c. c. de solución de ácido tricloro acético al 10 por 100	= 3 mg. %.
Solución núm. 5. 3 c. c. de solución B...	= 6 mg. %.

Luego se sigue el mismo procedimiento que en la técnica de piruvemia. Se trasladan los resultados de la lectura fotocolorimétrica a papel semilogarítmico y se trata la curva.

La apreciación en el fotocolorímetro de Evelyn dió los siguientes resultados, teniendo en consideración que los decimales 0,1, 0,2 y 0,3 corresponden, respectivamente, a 0,25, 0,50 y 0,75:

Blanco	63,2	— 64
Standard de 1 mg.	84	— 84,1
Standard de 2 mg.	68,2	— 69
Standard de 4 mg.	47	— 46,3
Standard de 6 mg.	31,3	— 32

PROCEDIMIENTO.

La sangre se extrae por medio de una jeringuilla enfriada a la temperatura ambiente; como anticoagulante, pequeña cantidad de heparina; inmediatamente después de entrar la aguja en vena se extraen 2 c. c. de sangre, evitando el torniquete o cualquier ejercicio muscular, advirtiéndole al sujeto que no abra y cierre la mano, pues estos movimientos afectan los resultados.

Luego se vierte la sangre en un frasco, donde se agita para homogenizarla con el anticoagulante. Se mide 1 c. c. de sangre con una pipeta volumétrica y se deja caer poco a poco sobre 9 c. c. de solución de ácido tricloro al 10 por 100, previamente medido en un frasco de centrifuga; se tapa el tubo, se agita fuertemente y se lleva a la centrifugación por diez minutos. Se toma 3 c. c. del filtrado, se agrega 1 c. c. de solución de 2-4 dinitro fenil hidrazina, 100 mg. por 100 en HCl N/1 y se incuba por quince minutos a temperatura de 30° C. Remover del baño y agregar 10 c. c. de acetato de etilo Q. P.; taponar los tubos e invertirlos por dos veces. Descartar la parte acuosa (inferior) con pipeta Pasteur, extrayendo las hidrazonas del acetato de etilo; asegurarse que el descarte sea completo. Añadir 6 c. c. de la solución de carbonato de sodio al 10 por 100; extraer las hidrazonas de la capa de carbonato (capa interior), tapando el tubo y agitando lateralmente repetidas veces; dejar separar las dos fases. Introducir una pipeta de 5 c. c. rápidamente a través de la capa superior; soplar ligeramente a través de la pipeta para eliminar cualquier pequeña cantidad de disolvente; aspirar la solución por la pipeta y limpiar la punta antes de enrasar; transferir el contenido a un tubo colorimétrico; añadir 1 c. c. de solución de NaOH 4,5/N y mezclar; leer la densidad óptica en el fotocolorímetro con el filtro 515, y abertu-

ra 6, después de cinco minutos de agregar la NaOH 4,5/N. Interpretar la lectura en la curva standard.

OBSERVACIONES.

Las determinaciones se hacen por duplicado para evitar errores. Junto con las determinaciones se corre siempre pruebas en blanco, que deben resultar constantes, para comprobar el buen estado de las soluciones.

Las variaciones de ácido pirúvico por la acción de la tiamina se comprobaron en sujetos hepáticos y cardíacos después de inyectar por vía intramuscular 100 miligramos de tiamina durante tres días consecutivos. Los enfermos fueron al Hospital Arzobispo Loayza.

Van en seguida las comprobaciones efectuadas en 25 hepatopatas y 25 cardiopatas.

VARIACIONES DE LA PIRUVEMIA EN HEPATOPATAS DESPUES DE INYECTAR 300 mg. DE TIAMINA

Número	Nombre	Piruvemia inicial	Cantidad de tiamina inyectada	Piruvemia después de inyectar tiamina durante tres días
1.	M. S.	0,75 mg. %	300 mg.	0,67 mg. %
2.	M. A.	0,76 "	"	0,68 "
3.	H. B.	0,80 "	"	0,58 "
4.	E. C.	0,83 "	"	0,55 "
5.	Y. C.	0,89 "	"	0,55 "
6.	E. G.	0,90 "	"	0,68 "
7.	J. C.	0,93 "	"	0,59 "
8.	G. E.	0,93 "	"	0,58 "
9.	C. M.	0,98 "	"	0,85 "
10.	G. G.	1,00 "	"	0,60 "
11.	A. A.	1,04 "	"	0,85 "
12.	E. B.	1,08 "	"	0,75 "
13.	E. D.	1,10 "	"	0,67 "
14.	P. C.	1,15 "	"	0,60 "
15.	V. G.	1,20 "	"	0,80 "
16.	E. R.	1,23 "	"	0,55 "
17.	L. D.	1,32 "	"	1,05 "
18.	A. T.	1,48 "	"	0,84 "
19.	G. M.	1,50 "	"	0,90 "
20.	A. G.	1,53 "	"	1,10 "
21.	G. C.	1,65 "	"	1,10 "
22.	H. L.	1,72 "	"	0,93 "
23.	B. P.	1,83 "	"	0,87 "
24.	G. F.	1,90 "	"	1,10 "
25.	M. G.	2,00 "	"	1,20 "

Refiriendo estos resultados a coeficientes matemático-estadísticos se obtuvieron los siguientes coeficientes:

NUMERO DE CASOS : 25		Media ± E. st.	Desv. st. ± E. st.	Coef. de variac.	Cifras extr.
Piruvemia inicial, mg. por 100		1,21 ± 0,71	0,35 ± 0,05	0,294 %	0,75-2,00
Piruvemia después de tiamina		0,80 ± 0,03	0,19 ± 0,02	0,234 %	0,55-1,20

VARIACIONES DE PIRUVEMIA EN CARDIOPATAS
DESPUES DE INYECTAR 300 mg. DE TIAMINA

Número	Nombre	Piruvemia inicial	Cantidad de tiamina inyectada	Piruvemia después de inyectar tiamina durante tres días
1.	J. S.	0,63 mg %	300 mg.	0,55 mg. %
2.	O. D.	0,73 "	"	0,70 "
3.	E. H.	0,75 "	"	0,63 "
4.	M. L.	0,78 "	"	0,50 "
5.	E. C.	0,85 "	"	0,75 "
6.	S. G.	0,85 "	"	0,55 "
7.	A. S.	0,90 "	"	0,60 "
8.	M. P.	0,90 "	"	0,60 "
9.	B. M.	0,93 "	"	0,78 "
10.	M. O.	0,93 "	"	0,78 "
11.	L. N.	0,95 "	"	0,60 "
12.	B. O.	0,98 "	"	0,63 "
13.	D. V.	0,98 "	"	0,63 "
14.	A. Ch.	1,03 "	"	0,70 "
15.	N. D.	1,04 "	"	0,65 "
16.	E. S.	1,05 "	"	0,65 "
17.	L. G.	1,08 "	"	0,95 "
18.	R. V.	1,10 "	"	0,90 "
19.	C. P.	1,13 "	"	0,97 "
20.	C. P.	1,15 "	"	0,90 "
21.	Y. P.	1,18 "	"	1,08 "
22.	G. Q.	1,20 "	"	0,95 "
23.	R. O.	1,23 "	"	0,90 "
24.	H. V.	1,25 "	"	1,10 "
25.	J. H.	1,30 "	"	0,77 "

Expresando los resultados de acuerdo con la estadística se obtienen los siguientes coeficientes:

NUMERO DE CASOS: 25		Media ± E. st.	Desv. st. ± E. st.	Coef. de variac.	Cifras extr.
Piruvemia inicial, mg. por 100	1,016 ± 0,07	0,383 ± 0,03	0,376 %	0,63-1,30
Piruvemia después de tiamina	0,76 ± 0,32	0,160 ± 0,002	2,113 %	0,50-1,10

Trato en seguida de interpretar los resultados obtenidos al estudiar la acción de la tiamina sobre la piruvemia en hepatópatas y cardiopatas para aclarar algunos detalles sobre la intervención del ácido pirúvico en la patogenia de las perturbaciones morbosas del hígado y del corazón, así como la participación de la tiamina en las variaciones cuantitativas de este metabolito.

La investigación se llevó a cabo en 25 hepatópatas y 25 cardiopatas.

La piruvemia en sujetos aparentemente sanos es 0,75 mg. por 100, variando esta cifra según la técnica que se emplee.

Si se precipita con bisulfito ("bisulfito Bin-

ding substance") se encuentran cifras que oscilan entre 3,7 y 5,8 mg. por 100, según TAYLOR, mientras que según PLATT y LU oscilan entre 2,03 y 4,80 mg. por 100. Los resultados obtenidos empleando la 2-4 dinitro fenil hidrazina dan cifras más bajas, oscilando entre 0,41-1,27 miligramos por 100.

LU ⁷⁶, en 1939, consideró como normal la concentración de 1,0 mg. por 100 de ácido pirúvico. BUEBING y WORTIS ¹³, en 1940, encontraron cifras que variaron de 0,77-1,23 mg. por 100, considerando como normal hasta 1,30 mg. por 100. KLEIN ⁶², en 1941, obtuvo como promedio 0,76 miligramos por 100, considerando como cifra normal hasta 1,30 mg. por 100. KATO y LI ⁶⁰, en 1941, encontraron en niños cifras que oscilan de 0,60-0,96 mg. por 100 de ácido pirúvico, considerando hasta normal 1,0 mg. por 100. FRIEDMANN y HAUGEN ³⁵, en 1943, encontraron variaciones de 0,53-0,96 mg. por 100. GOLBERG y GILLMAN ⁴¹ en 1943, en sujetos europeos, encontraron variaciones hasta 1,83 mg. por 100 con un promedio de 1,7 mg. por 100. JOHNSON encontró en Estados Unidos cifras entre 1,0-2,0 mg. por 100. Según MARKEES ⁸³, la piruvemia normal oscila entre 0,6 a 1,0 mg. por 100. Para PEI ⁹⁴, la piruvemia normal oscila entre 1,0-1,57 miligramos por 100.

Los investigadores peruanos, siguiendo la técnica de JOHNSON, aceptan, en personas aparentemente sanas, las cifras siguientes:

MONGE CASSINELLI, CARLOS (en adultos)...	1,4 mg. %.
CORREA MILLER, JAVIER (en adultos)	1,7 mg. %.
PALOMINO, YOLANDA (en adultos)	1,46 mg. %.
KAIRUZ MAZUDE, JUSTIN (en niños)	2,67 mg. %.
BAZAN GURMENDI, LORENZO (en adultos)	0,87 mg. %.
(técnica de Friedmann y Haugen).	

En hepatópatas (en su mayoría con hepatitis y cirrosis hepática en ayunas, la piruvemia apreciada con la técnica de Friedmann y Hau-

gen estuvo aumentada, pues osciló entre 0,75 a 2,00 mg. por 100, coincidiendo estos resultados con los de MARCHE y MARNAY y LOTTÉ, que estudiaron la piruvemia en enfermos hepáticos, lo mismo que con MARKEES, LASCH, SNELL y BUTT, PEKKER, PANZINI y especialmente con PARIDA ¹⁰², que apreció la piruvemia en estos pacientes junto con siete pruebas de funcionamiento hepático, comprobando en 24 enfermos del hígado aumento de piruvemia que guardaba relación con la gravedad de la enfermedad, no he obtenido cifras mayores de 2,0 mg. por 100, mientras que LOTTÉ encontró 3 mg. por 100 en enfermos agónicos.

Como el hígado es el órgano central del meta-

bolismo que transforma gran parte de los diferentes metabolitos en ácido pirúvico, y como es al mismo tiempo responsable de su regulación por oxidación, deshidratación y condensación con el ácido oxálico, no es extraño que aumente el ácido pirúvico en las afecciones hepáticas, habiéndose comprobado mayor cantidad de ácido pirúvico en enfermos con hepatitis que en cirróticos, con excepción de dos cirróticos graves.

Durante tres días consecutivos se les administró 100 mg. diarios de tiamina por vía intramuscular, apreciándose al cuarto día, en ayunas, las variaciones piruvémicas.

En todos los hepatópatas disminuyó la piruvemia coincidiendo con las comprobaciones de PEKKER, MARCHÉ y MARNAY, LOTTÉ y MARKEES. La disminución de la piruvemia en los enfermos con hepatitis fué mayor que en los demás hepatópatas.

LORENZO BAZÁN GURMENDI⁵, de Lima, que estudió la acción de la cocarboxilasa (pirofosfato de tiamina) sobre la piruvemia, obtuvo disminución de 0,24 mg. por 100, mientras que yo con tiamina sólo obtuve disminución de 0,21 miligramos como promedio.

Siendo el hígado la víscera que posee mayor capacidad para fosforilizar tiamina, el aumento de la piruvemia en los hepatópatas puede explicarse no sólo por simple deficiencia de tiamina, sino porque el mecanismo de fosforilación está alterado y el hígado muestra su incapacidad para seguir el proceso del ácido dicarboxílico, según el ciclo de Krebs.

En los cardiópatas de diversa etiología ha comprobado que la piruvemia inicial en ayunas está aumentada en relación con las cifras de los aparentemente sanos, coincidiendo esta comprobación con las de JONES, SURE, WEISS, WILKINS, GOODHART, YOLLIFFE y BICKEL - VANNOTTI, el promedio de piruvemia fue de 1,01 mg. por 100 con cifras extremas de 0,63-1,3 mg. por 100.

La hiperpiruvemia puede explicarse por deficiencia de tiamina en los cardiópatas o por incapacidad para oxidar el piruvato y, por lo tanto, se acumula en la sangre, como lo demostraron RANDLES, HIMVICHY y HOMBURGER. El aumento de ácido pirúvico sanguíneo también puede relacionarse con alteraciones de la función hepática.

Después de administrar 100 mg. de tiamina por tres días consecutivos se determinó piruvemia en ayunas y comprobé disminución de ácido pirúvico sanguíneo, comprobación que está de acuerdo con las de YANOFF, GOLDSMITH y FONTONE. La cifra promedio fué de 0,76 mg. por 100 con cifras extremas de 0,15-1,10 mg. por 100.

El aumento de piruvemia puede explicarse por deficiencia de tiamina en el corazón, originado por deficiencia alimenticia o por deficiencia relativa que resulta de cambios metabólicos producidos por la anoxia (YANOFF), que se asocian con las enfermedades del corazón, sobre todo en los casos de insuficiencia cardíaca.

WOHL y cols. encontraron en el corazón de

mueritos por insuficiencia cardíaca que la tiamina cardíaca y del hígado y el pirofosfato de tiamina del corazón estaban en cifras inferiores a las normales.

Estas comprobaciones pueden resultar de la alimentación carencial del enfermo y del "stress" prolongado que acompaña a la enfermedad, debiendo agregarse que es necesario tener en cuenta perturbaciones de la fosforilación de la tiamina, posiblemente por anoxia tisular, lo que podría explicar la acción benéfica de la cocarboxilasa (pirofosfato de tiamina, en los cardiópatas).

Resumiendo lo expuesto al tratar de interpretar los resultados de la acción de la tiamina sobre la piruvemia de hepatópatas y cardiópatas, se puede sostener que la tiamina tiene mayor acción sobre la piruvemia de los hepatópatas que los cardiópatas y que tiene esta vitamina papel preponderante en el metabolismo glucídico de estas vísceras.

Va en seguida un histograma que representa gráficamente los resultados obtenidos.

CONCLUSIONES.

1. Se estudió por primera vez en el Perú la acción de la tiamina sobre la piruvemia de 25 hepatópatas y 25 cardiópatas.
2. Se utilizó la técnica fotolorimétrica de Friedmann y Haugen para cuantificar piruvemia.
3. En 25 hepatópatas la cifra media de piruvemia fue de 1,21 mg. por 100.
4. En 25 sujetos cardiópatas fué de 1,01 miligramos.
5. La piruvemia de los hepatópatas después de administrar 300 mg. de tiamina, a la dosis de 100 mg. diarios, disminuyó a 0,80 mg. por 100 como media, comprobándose que disminuye 33,88 mg. por 100.
6. La piruvemia en cardiópatas, después de administrar 300 mg. de tiamina a la dosis de 100 mg. diarios, disminuye a 0,76 mg. por 100 como media, comprobándose que disminuye 24,75 mg. por 100.

BIBLIOGRAFIA

1. ABDERHALDEN, E. y MORIQUAND, G.—Vitaminas y vitaminoterapia, 1, 57, 1951.
2. AMATUZZIO, D. S. y NESBITT, S.—J. Clin. Invest., 29, 1480, 1951.
3. ANTALOCSEY, A., BRETAN, M. y LOVEI, E.—Wien. Klin. Wochenschr., 68, 387, 1956.
4. BARGONI, N.—Arkiv. Kemist., 1, 145, 1949.
5. BAZÁN GURMENDI, L.—Tesis de Bachiller de Farmacia y Bioquímica, Lima, 1957.
6. BEZNAK, A. B. L. y ROBINEAU, I.—Intern. Z. Vitaminforsch., 27, 153, 1956.
7. BICKNELL, F. y PRESCOTT, F.—The vitamins in Medicine, 1, 187, 1953.
8. BING, R. J.—Klin. Wschr., 34, 17, 1956.
9. BODANSKY, W. y BODANSKY, O.—Bioquímica de la enfermedad, 1, 525, 1942.
10. BOLDRINI, R. y MONTENARO, P.—Acta Vitamin., 8, 3, 1956.
11. BOLT, W., HOLIMANN, W., SCHILD, K., VALENTIN, H. y VENRATH, H.—Archiv. Wschr., 11, 656, 1956.
12. BUEDING, E. y GOLFARD, W.—J. Biol. Chem., 147, 40, 1943.
13. BUEDING, G. y WORTIS, H.—J. Biol. Chem., 138, 585, 1940.
14. BUEDING, E., WORTIS, H., STEIN, M. y JOLIFFE, W.—Arch. Neurol. Psychiat., 47, 215, 1942.

15. BYERRUM, R. U. y FLOKSTRA, G. H.—*J. Nutrit.*, 43, 17, 1951.
16. CANTARROW, A. y TRUMPER, M.—*Bioquímica clínica*, 7, 1953.
17. CARDENAS, J. J. y MONTES, C.—*An. Soc. Biol. Bogotá*, 4, 17, 1951.
18. CHESLER, A., HOMBURGER, E. y HIMWICH, H.—*J. Biol. Chem.*, 53, 219, 1944.
19. CHONG CHIANG, R.—*An. Fac. Farm. y Bioquím.*, 4, 215, 1953.
20. CORREA MILLER, J.—*Tesis de Bachiller de Medicina*, Lima, 1951.
21. COWGILL, G. R.—*J. Am. Med. Associat.*, 110, 805, 1938.
22. CUTOLO, E. y SILIPRANDI, N.—*Farmaco*, 9, 313, 1954.
23. DAWSON, A. M., DE GROTE, G., ROSENTHAL, W. S. y SHERLOCK SHEILA.—*Lancet*, 272, 392, 1957.
24. DIOGUARDI, N. y PARENTI, B.—*Minerv. Méd.*, 47, 466, 1956.
25. DIOGUARDI, N. y ROSSI, L.—*Acta Vitaminol.*, 10, 3, 1956.
26. DEPT. OF PHYSIOL. MED. SCHOOL OF NAGOYA.—*J. Physiol. Soc. Japan*, 11, 16, 1949.
27. DRILL, V. A.—*Pharmacology in Medicine*, 61, 6, 1954.
28. ELYS, H. y WILSON, C.—*Lancet*, 2, 199, 1942.
29. ERLING, A.—*Acte Physiol. Escand.*, 20, 2, 1938.
30. ESENKIRK, C. y CHIEFFI, M.—*J. Nutrit.*, 38, 352, 1949.
31. FAVACHIO, L.—*Policlinico Sez. Chir.*, 59, 153, 1952.
32. FERRARI, G.—*Boll. Soc. Ital. Biol. Sper.*, 29, 290, 1953.
33. FIELD, H. y MELNICK, D.—*J. Lab. Clin. Med.*, 26, 45, 1940.
34. FLORINGIN, E. y SMITH, G.—*Nature*, 162, 220, 1948.
35. FRIEDMANN, T. y HAUGEN, G.—*J. Biol. Chem.*, 144, 67, 1942.
36. FRIEDMANN, T., HAUGEN, G. y KMECISK, T.—*J. Biol. Chem.*, 157, 673, 1945.
37. FRIEDMANN, T., IVY, A., MILLER KINNEY, V., BLUM, B. y HARRY, S.—*Q. Bull. North West. Univ. M. School*, 23, 448, 1949.
38. FORNAROLI, P.—*Archiv. Fisiol.*, 49, 10, 1949.
39. GIACOLONE, O.—*Arch. Fisiol.*, 1, 62, 1955.
40. GILLILAND, I. C. y MENCER, M.—*Brit. Med. J.*, 14, 4, 696, 1951.
41. GOLBERG, L. GILLMAN, T.—*Sud Africa J. Med. Sc.*, 8, 117, 1943.
42. GOLDSMITH, G. y FONTONE, A.—*Am. J. Med. Sc.*, 215, 182, 1948.
43. GOODHART, R. S. y SINCLAIR, H. M.—*J. Biol. Chem.*, 132, 1940.
44. GOODMAN, L. y GILMAN, A.—*Bases farmacológicas de la terapéutica*, 2, 1, 385, 1945.
45. GRUBER, M.—*Biochem. Biophys. Acta*, 10, 136, 1953.
46. GRUBER, M. y MEYER, F. G. D.—*Biochem. Biophys. Acta*, 6, 445, 1951.
47. GUSTIN KAIRUZ MAZUDE.—*Tesis de Bachiller de Medicina*, Lima, 1952.
48. GUTIÉRREZ NORIEGA, C.—*Farmacología*, 1, 472, 1948.
49. HAUGAARD NIELS, HESS MARILYN, E. y HAROLD ITZKOVITZ, J.—*J. Biol. Chem.*, 227, 605, 1957.
50. HEREDIA, P.—*Tratado de Endocrinología*, 1, 1, 130, 1947.
51. HOLT, L., EMMETT y SNYDERMAN SELMA.—*J. Nutrit.*, 56, 495, 1955.
52. HONORATO, C. R. y WELTE, A. R.—*Bol. Soc. Biol. de Santiago de Chile*, 3, 69, 1946.
53. HOUSSAY, B.—*Fisiología humana*, 685, 1954.
54. ISHI TORU.—*J. Biochem.*, 37, 37, 1950.
55. JOHNSON, R. E.—*Cit. C. MONGE C.*
56. JOHNSON, R. E. y EDWARDS, H. F.—*J. Biol. Chem.*, 118, 427, 1937.
57. JOUMANS, J. B.—*Gaz. Med. France*, 60, 61, 1953.
58. KASER, O.—*Zeitschrift für Geburtshilfe und Gynäkologie*, 139, 47, 1953.
59. KASER, O. y MARKES, S.—*Gyneacologia*, 140, 440, 1949.
60. KATO, K. y LI, K. P.—*Amer. J. Diseases of Children*, 61, 1, 222, 1941.
61. KEYS, A., HANDELL, A., TAYLOR, H., MICKELSEN, O. y BROZEK, S.—*Am. J. of Physiol.*, 144, 5, 1945.
62. KLEIN, D.—*J. Biol. Chem.*, 145, 35, 1942.
63. KLEIN, D.—*J. Biol. Chem.*, 137, 311, 1945.
64. KOCH, R.—*Int. Z. Vitaminforsch.*, 22, 132, 1950.
65. KORNES SEYMOUR, DEL CAMPILLO, A. y OCHOA, S.—*J. Biol. Chem.*, 195, 541, 1952.
66. KOSMOLINSKU, F. P.—*Vap. Pitan*, 15, 38, 1956.
67. KOSMOLINSKU, F. P.—*Vap. Pitan*, 15, 64, 1956.
68. KYANK, H.—*Arch. Gynecol.*, 188, 474, 1957.
69. LAGUNA, J., CHAGOYA, V. y PARDO, E.—*Rev. Invest. Clin.*, 8, 51, 1956.
70. LASH, F.—*Ann. Paediat.*, 178, 333, 1952.
71. LECOQ, R., P. CHAUCHARD y MAZOUZ HERIETE.—*C. Rend. Soc. Biol.*, 145, 521, 1951.
72. LEONG, P. C.—*Biochem. J.*, 31, 367, 1937.
73. LODIGIANI, E.—*Minerva Méd.*, 1, 1, 810, 1956.
74. LOHMAN, K. y SCHUSTER, P.—*Biochem. J.*, 32, 1, 501, 1938.
75. LOTTÉ, J. L.—*Thesis*, Paris, 1948.
76. LU, G.—*Biochem. J.*, 133, 249, 1939.
77. LU, G.—*Biochem. J.*, 133, 774, 1939.
78. MALAMUD, N. y SKILLICORN, S. A.—*A. M. A. Arch. Neurol. y Psychiat.*, 76, 585, 1950.
79. MALISIA, E., SCAPELLATO, L. y BOCCANDELLI, V.—*Policlinico Sez. Prat.*, 60, 744, 1953.
80. MAMMARELLA, A.—*Arch. Ital. Sci. Farmacol.*, 5, 159, 1955.
81. MAZZELA, H.—*Archiv. Int. Pharmacol.*, 86, 434, 1951.
82. MARCHE, J. y MARNAY, E.—*C. Rend. Soc. Biol.*, 140, 785, 1956.
83. MARKES, S.—*Helv. Med. Acta*, 17, 537, 1950.
84. MARKES, S., KASER, O. y LANZ, R.—*Schweiz. Med. Wschr.*, 80, 1, 079, 1950.
85. MARKES, S. y MAYER, F. W.—*Experientia*, 4, 31, 1948.
86. MENDOZA, C. C.—*La Crón. Méd.*, 73, 145, 1956.
87. MERLINI, M.—*Giorn. Mal. Infettive e parasit.*, 8, 358, 1956.
88. MILLER, A. T. J. y THOMAS BARBARA, M.—*J. Clin. Nutrit.*, 4, 619, 1956.
89. MONGE CASSINELLI, C.—*An. Fac. Med.*, 32, 1, 1949.
90. NYFOS LEIF y SKOUBY ARNE, P.—*Acta Med. Scand.*, 156, 403, 1937.
91. OCHOA, S.—*Biochem. J.*, 33, 1, 262, 1939.
92. OCHOA, S. y PETERS, R. A.—*Biochem. J.*, 32, 1, 501, 1938.
93. OSBORN, G., CHAIKOFF, L. y FELTS, M.—*J. Biol. Chem.*, 193, 548, 1951.
94. PAI, M. L.—*Maharaja Sayagirao*, 2, 21, 1956.
95. PALOMINO, Y.—*Piruvemia en aparentemente sanos*. *La Crón. Méd.*, 70, 165, 1953.
96. PANZINI, E. y FERSINI, C.—*Boll. Soc. Ital. Biol. Sper.*, 29, 733, 1953.
97. PANZINI, R. y FERSINI, C.—*Fisiopat. Clin. Terap.*, 24, 585, 1952.
98. PANZINI, R. y FERSINI, E.—*Boll. Soc. Biol. Sper.*, 29, 730, 1953.
99. PANZINI, R. y CAIRELLA, M.—*Boll. Soc. Ital. Biol. Sper.*, 28, 1, 474, 1952.
100. PANZINI, R. y CAIRELLA, E.—*Boll. Soc. Ital. Biol. Sper.*, 29, 734, 1953.
101. PAPAYANNO PAULOS, G. y VASILOUNIS, K.—*Detsch. Med. Wschr.*, 78, 840, 1953.
102. PARIDA, B. K. y KARK, R. M.—*J. Lab. Clin. Med.*, 47, 42, 1956.
103. PRI KUANG LI y KATSUJI KATO.—*J. Lab. a. Clin. Med.*, 26, 1, 314, 1941.
104. PEKKER, F. S.—*Ark.*, 22, 59, 1950.
105. PETERS, R. A. y HENRY WULFF KINNERSLEY.—*Biochem. J.*, 32, 697, 1948.
106. PICCO, A. y MASENTI, A.—*Arch. per le Sci. Med.*, 93, 493, 1952.
107. PITTALUGA, G.—*Vitaminas y sangre*, 1, 239, 1948.
108. PI SUÑER, S.—*Bioquímica*, 420, 1956.
109. POLI GIORGIO.—*Vitaminologia*, 10, 49, 1954.
110. RANDELS, F., HIMWICH, W., HOMBURGER, E. e HIMWICH, H.—*Am. Heart J.*, 33, 341, 1947.
111. RINDI, G., PERRI, V. y FERRARI, G.—*Boll. Soc. Ital. Biol. Sper.*, 32, 1, 054, 1956.
112. RYSER, H. y FREI, J.—*Helv. Physiol. Pharmacol. Acta*, 14, 424, 1956.
113. SACKS, J. y MORTON, J.—*Am. J. Physiol.*, 186, 221, 1956.
114. SCOTTI, G. y BUCCO, F.—*Riv. Gastroenterol.*, 6, 33, 1954.
115. SERCI, M. y JOHNOVA, B.—*Confinia Neurol.*, 16, 177, 1956.
116. SHPETER, N. y MORTON, D.—*Arch. Internal. Med.*, 98, 28, 1956.
117. SNELL, A. M. y BUT, R. H.—*Transact. Ass. Am. Physic.*, 56, 321, 1941.
118. SMITH, L.—*Am. J. Med. Sci.*, 220, 78, 1950.
119. SMITH, G.—*Proefs. Chrif. Utrech.*, 1949.
120. ESPINETTI BERTI, M.—*Manual de Bioquímica*, 248, 1954.
121. STAPERT, F. P.—*Tesis (neijmegen)*, 1956.
122. STEP, W., KUHNAU, Y. y SCHROEDER, H.—*Las vitaminas*, 57, 1954.
123. STREIB, H. R., ZIMMAN, H. M., COWGILL, G. R., HOFF, H. E. y FOX, J. C.—*J. Biol. Chem.*, 13, 293, 1941.
124. STROHMAYER, G., MARTINI, G. A. y KIMIGMULLER, C.—*Klim. Woch. Scher.*, 32, 385, 1957.
125. THOMSON, R. H. y JOHNSON, R.—*Biochem. J.*, 29, 694, 1935.
126. TSEITLIN, L. A.—*Vop. Med. Khim.*, 2, 363, 1956.
127. WECHSLER, A., YERVIS, J. y POTTS, B.—*Presse Méd.*, 46, 1, 916, 1938.
128. WIKINS, R. W., WEISS, S. y TAYLOR, F. H. L.—*Ann. Int. Med.*, 12, 938, 1939.
129. WILLIAMS, P. F. y FRALIN, F. G.—*Am. J. Obst. Gynecol.*, 40, 181, 1940.
130. WILLIAMS, R., MASSON, H. y SMITH, B.—*Arch. Int. Med.*, 66, 785, 1940.
131. WRIGHT, R. C. y SCOTT, E. M.—*J. Biol. Chem.*, 206, 725, 1954.
132. WOHL, M. G., BRODY, M., SHUMAN, C. R., TURNER, R. y BRODY, J.—*J. Clin. Invest.*, 33, 1, 580, 1954.
133. YONOFF, Z.—*Arch. Int. Med.*, 69, 1, 009, 1942.

SUMMARY

1. For the first time in Perú, the action of thiamine was studied on blood-pyruvic acid in 25 patients with liver disease and 25 with heart disease.
2. The photolorimetric technique of Friedmann and Haugen was used for blood-pyruvic acid assay.
3. The mean blood-pyruvic acid level in 25 patients with liver disease was 1,21 mg. %.
4. The mean level in 25 patients with heart disease was 1,01 mg. %.
5. After administration of 300 mg. thiamine in daily doses of 100 mg., blood-pyruvic acid in patients with liver disease dropped to a

mean 0,80 mg. %; it was found to decrease by 33,88 mg. %.

6. After administration of 300 mg. thiamine in daily doses of 100 mg., blood-pyruvic acid in patients with heart disease fell to 0,76 mg. %; it was found to decrease by 24,75 mg. %.

ZUSAMMENFASSUNG

1. Zum ersten Male wurde in Perú die Wirkung des Thiamins auf den Brenzsäuregehalt im Blute von 25 Leberkranken und 25 Herzkranken studiert.

2. Zur Bewertung des Brenzsäuregehaltes im Blute wurde die Technik von Friedmann und Haugen verwendet.

3. Die Werte bei den 25 Leberkranken waren durchschnittlich 1,21 Mg. %.

4. Bei den 25 Herzkranken waren die Werte durchschnittlich, 1,01 Mg. %.

5. Die Brenzsäure im Blute der Leberkranken fiel nach einer Gabe von 300 Mg. Thiamin (100 Mg. täglich) durchschnittlich auf 0,80 Mg. %; es konnte sonach ein Fall von 33,88 Mg. % nachgewiesen werden.

6. Bei den Herzkranken fiel die Brenzsäure

im Blute nach 300 Mg. Thiamin (100 Mg. täglich) durchschnittlich auf 0,76 Mg. %; es konnte sonach ein Fall von 24,75 Mg. % nachgewiesen werden.

RÉSUMÉ

1. Etude, pour la première fois au Pérou, de l'action de la thiamine sur la pyruvémie de 25 hépatopathes et 25 cardiopathes.

2. On étudie la technique photocolorimétrique de Friedmann et Haugen, pour taxer pyruvémie.

3. Chez 25 hépatopathes le chiffre moyen de pyruvémie fut de 1,2 mg. %.

4. Chez 25 sujets cardiopathes il fut de 1,01 mg. %.

5. La pyruvémie des hépatopathes, après administration de 300 mg. de tiamine, à la dose de 100 mg. par jour, diminue à 0,80 mg. % comme moyenne, en vérifiant qu'elle diminue 33,88 mg. %.

6. La pyruvémie chez des cardiopathes, après administration de 300 mg. de tiamine, à la dose de 100 mg. par jour, diminue à 0,76 mg. % comme moyenne, vérifiant qu'elle diminue 24,75 mg. %.

NOTAS CLINICAS

ATEBRINA Y PICNOLEPSIA

F. AYALA HURTADO.

Director eventual del Dispensario Antipalúdico de Alguazas (Murcia).

I

Durante diez años la atebrina ha ocupado sitio de honor en terapéutica. Ello fué debido a su potente actividad antipalúdica. Con miras al tratamiento del paludismo la sintetizaron MIETZSCH y MAUSS, y harto bien respondió la nueva sustancia a la angustiosa llamada de socorro que la humanidad lanzaba por aquellas calendas.

La endemia palúdica se ha ido extinguiendo en España, como en países de clima parecido al nuestro, en los últimos dos lustros. Nuevos medicamentos vienen a colocarse al lado de la atebrina, quizá rechazándola a segundo plano. Mas, entonces, ocurre un hecho no insólito en terapéutica: Atebrina comienza a mostrar eficacias colaterales e inespecíficas. Si se examina el conjunto de las aplicaciones extrapalúdicas del citado fármaco, se recibe una impresión de abiga-

rramiento e incoherencia. No parece ligarlas un hilo común.

La lista, probablemente no completa, de enfermedades en la que el medicamento se ha empleado de modo empírico, incluye diversos parasitismos intestinales (tenias y oxiuros, lamblías, etc.), botón leishmaniósico, tifus exantemático, eritematodes y otras colagenosis, "convulsiones en la infancia" y picnolepsia. De esta última aplicación deseo hablar ahora, creyendo que puedo entregar al lector algunos datos de observación personal que le ayuden a formar juicio sobre el tema.

II

Los médicos chilenos MÉNDEZ y HARTLEY trataban en 1952 a una niña afecta simultáneamente de lamblíasis intestinal y picnolepsia. Emplearon la atebrina contra el *lamblia*, quedando sorprendidos al ver que las crisis de picnolepsia desaparecían en el curso del tratamiento. Tal vez hubieran debido proponerse una cuestión que ya posee antecedentes en Medicina: la relación entre picnolepsia y parasitismo intestinal. Muy a menudo se ha hablado de esta etiología parasitaria en la determinación de las convulsiones de los niños; si bien es cierto que se alu-