

93. STOLL, A.—Münch. Med. Wschr., 76, 1939.
94. STOLL, A., J. RENZ y W. KREIS.—H., 20, 1,484, 1937.
95. THE PHARMACOPEIA OF THE UNITED STATES OF AMERICA.—Fifteenth Revision. U. S. P., XV Easton, 1955.
96. TRENDLEBENBURG, P.—Grundlagen der allgemeinen und speziellen Arzneiverordnung. Vierte Auflage. Berlin, 1938.
- 97.—UHLE, F. C. y R. C. ELDERFIELD.—J. Organ. Chem., 8, 162, 1943.
98. VILLA, L. y P. PARISCENTI.—Fol. Cardiol. Milano, 10, 322, 1951.
99. VILLA, L. y P. PARISCENTI.—Sci. Med. Ital., 1, 723, 1950.
100. WEDD, A. M. y H. A. BLAIR.—J. Pharm. Exp. Therap., 104, 334, 1952.
101. WELLES, J. S., R. C. ANDERSON y K. K. CHEN.—Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 64, 218, 1947.
102. WINDAUS, A. y L. HERMANN.—B., 48, 979, 1915.
103. WITHERING, W.—An account of the Foxglove and its Medical Uses: With Practical Remark on Dropsy and other Diseases. Birmingham, 1785.
104. ZINGG, M. y MEYER.—Pharm. Acta Helv., 32, 393, 1957.

SUMMARY

Strophanthin-K-B is a cardiotonic glycoside of the strophanthin group which can be obtained in conditions of absolute purity at present. Its activity and toxicity are always constant; it does not therefore require biological assay before administration to patients by any route: intravenous, intramuscular or gastric.

This glycoside has the advantage over those normally used at present that the usual therapeutic dose and the maximum dose are somewhat distant; the margin of safety is therefore greater than that of the drugs in this group used at present.

If its activity and toxicity are confirmed by cardiologists in clinical medicine and the results attained by the writers are corroborated by pharmacologists in the cat, this glycoside will no doubt replace some of those used in the treatment of heart disease.

ZUSAMMENFASSUNG

Das K-B Strophanthin ist ein zur Gruppe der Strophanthine gehörendes und als Kardiotonicum wirkendes Glykosid, welches gegenwärtig in völlig reinem Zustand mit unveränderlicher Aktivität und Toxizität hergestellt werden kann. Somit wird die entsprechende biologische Bewertung vor Verabreichung an den Kranken überflüssig, einerlei ob nun die Gabe auf intravenösem intramuskulärem oder gastrischem Wege erfolgt.

Da bei diesem Glykosid eine gewisse Distanz zwischen gewöhnlicher Dosis und Maximaldosis besteht, so bietet es, allen anderen derzeitigen Glykosiden gegenüber, den grossen Vorteil ein grösseres Gebiet für den Gebrauch dieser Mitteln zu erschliessen, wie das bisher mit den Medikamenten dieser Gruppe der Fall war.

Wenn nun die Aktivität und Toxizität von den Herzspezialisten beim Menschen und unsere Ergebnisse von den Pharmakologen bei Katzen nachgewiesen werden, so können dann verschiedene Glykoside, die gegenwärtig für die Behandlung von Herzleiden in Gebrauch stehen, durch dieses eine Glykosid ersetzt werden.

RÉSUMÉ

La strophanthine K-B est un glucoside cardiotonique du groupe des strophanthines que l'on peut obtenir, actuellement, en parfait état de pureté et dont l'activité et toxicité sont toujours constantes ne précisant pas de valoration biologique correspondante avant son administration aux malades, bien par voie intraveineuse, intramusculaire ou gastrique.

Ce glucoside présente, sur ceux que l'on connaît jusqu'à présent, le grand avantage de que ses doses thérapeutiques usuelle et maxime se trouvent un peu éloignées, c'est pourquoi la zone maniable est supérieure à celle des médicaments de ce groupe connus jusqu'ici.

Si dans la clinique humaine les cardiologues confirment son activité et toxicité, et les pharmacologues chez les chats nos résultats, ce glucoside pourra remplacer plusieurs de ceux que l'on emploie dans le traitement des cardiopathies.

FOSFATASEMIA ACIDA EN APARENTEMENTE SANOS Y EN SUJETOS CON ADENOMA Y CANCER PROSTATICO

O. N. TERRERA RAMOS

Cátedra de Farmacología de la Facultad de Farmacia de Lima,

Catedrático Dr. CARLOS A. BAMBARÉN

Hace más de 50 años que se descubrieron las enzimas que hidrolizan los ésteres fosfóricos, las fosfatases, y fue en 1923 cuando ROBINSON y colaboradores demostraron la existencia de estas enzimas en los huesos y sangre humana, estudiándose, por primera vez, la actividad fosfática del suero sanguíneo. Se las denominó fosfomonoesferasas por desdoblar e hidrolizar el ácido fosfórico, admitiéndose, en la actualidad, que hay fosfatases en casi todos los tejidos animales y que intervienen en activamente en la hidrólisis intracelular de los fosfatos orgánicos.

Las dos clases de fosfatases se diferencian por el pH del medio en que actúan: la fosfatasa alcalina actúa a pH 8,7 a 10,3 y la fosfatasa ácida requiere un medio con pH de 4,8 a 5,5.

La fosfatasa ácida se ha relacionado con el cáncer de la próstata, de tal modo que constituye elemento semiológico de esta enfermedad, que permite establecer diagnóstico seguro.

Este trabajo, que estudia la fosfatasa ácida, consta de las siguientes partes: En la primera, refiero las comprobaciones que se han hecho sobre fosfatasa ácida en estado morboso para diagnosticar la hipertrofia neoplásica de la próstata; en la segunda parte enumero algunas técnicas para cuantificar la actividad de la fosfatase-

mía ácida y describo la técnica fotocolorimétrica de Bodansky, modificada, que he puesto en práctica; en la tercera, relato las investigaciones efectuadas e interpreto los resultados; por último, formulo las conclusiones e indico la bibliografía consultada.

Propuso que estudiase el tema el catedrático de Farmacología y Posología de la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la Universidad Nacional de San Marcos de Lima, doctor CARLOS A. BAMBARÉN, quien por su incansable espíritu de investigación y gran cultura dirige el más vasto programa científico que se lleva a cabo en el Perú. Le presento mi gratitud, que hago extensiva al doctor ALBERTO GUZMÁN BARRÓN, director del Instituto de Bioquímica de la Facultad de Medicina, quien me permitió lo llevase a cabo en esa repartición docente; al doctor L. DELGADO BUTRÓN y al personal de dicho Instituto; a los doctores ENRIQUE BLONDET, ALEJANDRO HIGGINSON y ENRIQUE NAVARRETE, jefes de los Servicios de Urología de los hospitales "Daniel A. Carrión", "Dos de Mayo" e "Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas", que me otorgaron facilidades para disponer de los enfermos a su cuidado, y a la Q. F. ADA VILLANUEVA, hemerotecaria de la Facultad de Farmacia, que me guió en la elaboración de los cálculos matemático-estadísticos.

FOSFATASA ÁCIDA EN ESTADOS MORBOSOS

CANTARROW y TRUMPER¹² dicen que la fosfatasa es enzima capaz de hidrolizar prácticamente todos los ésteres monofósforicos, así los alifáticos como los aromáticos, incluso una porción de los ésteres fosfóricos de los glóbulos rojos circulantes y los que se hallan en pequeña cantidad en el plasma sanguíneo y que la fosfatasa ácida está en relación con el epitelio prostático, habiéndose comprobado que existe de esta enzima 1.000 a 4.000 U. B. por gramo de tejido fresco.

ALBERTO GUZMÁN BARRÓN²⁰ en 1947, A. SOLS⁴⁶ en 1949, HAWK OSER SUMMERSON²⁴ y ALVAREZ HERRERO y PRIETO LORENZO⁴ en 1954, resumieron en su tiempo los conocimientos que se poseían sobre fosfatasa ácida, indicando que después de la próstata, que la contiene en mayor cantidad, viene el riñón, hígado, bazo, eritrocitos, intestinos, suprarrenales, tiroides y bilis, habiendo sido LEÓNIDAS CORONA¹¹, de Santiago de Chile, y A. SOLS⁴⁶, de Barcelona, los que han puntualizado con más precisión el significado clínico de esta fosfatasa.

Los primeros que demostraron que la actividad de la fosfatasa ácida de la sangre aumenta en el cáncer prostático fueron E. B. GUTMAN¹⁵ y colaboradores, quienes puntualizan, en 1936, los principales conocimientos que se poseían sobre esta fosfatasa; posteriormente, WHITMORE y WOODARD⁵², en 1955, hicieron determinaciones de fosfatasemia ácida antes y después de la prostatectomía.

A partir de estas investigaciones han aparecido trabajos que explican cómo las células prostáticas que originan la metástasis conservan la propiedad de producir fosfatasa ácida, y cómo la hiperfosfatasemia ácida alcanza la mayor concentración en los pacientes que padecen de car-

cinoma prostático con metástasis ósea, según GUTMAN y GUTMAN¹⁶ y¹⁷, ROBINSON⁴³, ARGIL y PARRA¹, MUHSEN³⁷ y HILL²⁶. Estas comprobaciones han permitido asignar a la cuantificación de la fosfatasa ácida de la sangre valor diagnóstico en el cáncer prostático.

HUGGINS y HODGES²¹ fueron los primeros que comprobaron que la castración o inyección de grandes cantidades de estrógenos o andrógenos disminuía la fosfatasa ácida de la sangre en pacientes con carcinoma prostático.

GARCÍA ROMEAU¹⁸, de La Habana, comprobó en 1924, que hay hiperfosfatosemia en leucemia hemocitoblastica y mieloide aguda, alcanzando hasta 10 U. B. por 100.

BODANSKY⁸ expone que en el carcinoma de la próstata, con metástasis mamaria, tiroidea y ósea, hay aumento de fosfatasa ácida, pero sin trastornos del metabolismo del calcio y fósforo, pues la cantidad de fósforo del suero se mantiene entre los límites normales y el calcio raras veces aumenta.

LUSSICH³², de Montevideo, refiere que la fosfatasa ácida aparece en el líquido prostático en el momento de la pubertad, por influjo de los andrógenos, y que aumenta la actividad de esta fosfatasa por el cáncer de la próstata. Cuando, a pesar de las enfermedades tumorales de la próstata, no hay aumento de fosfatasa ácida en la sangre, puede explicarse el hecho admitiendo que en muchos casos las células tumorales son tan poco diferenciadas y la cantidad de enzima que producen es tan escasa, que sólo llega a la sangre en pequeñas cantidades, y en otros casos la red vascular es tan poco desarrollada, que hace difícil que la secreción celular pueda llegar al torrente circulatorio. Una cifra superior a 2 U. B. por 100, es evidente indicio de tumor carcinomatoso prostático. LUSSICH³³ explica que los resultados contradictorios se deben a no adoptarse ciertas reglas de técnica.

AGIL y PARRA¹, de Méjico, estudiaron la fosfatasa ácida y alcalina del suero sanguíneo, encontrando en sujetos normales 0,02 a 0,35 U. B. por 100 de fosfatasa ácida, y en carcinoma prostático sin lesiones de la mucosa ligero aumento a diferencia de aquellos en los que había lesión y la fosfatasa ácida estaba aumentada.

NAGANNA³⁹ estudió la fosfatasa ácida de los eritrocitos, observando marcada actividad al agregarle 0,02 M de cloruro de magnesio, pues concentraciones mayores inhibe la acción hidrolizante de la enzima, según TSUBOI y HUDSON⁴⁹.

ABUL-FADL² propuso la diferenciación de las fosfatases séricas, eritrocíticas y de otros órganos, teniendo como base de la diferencia su inhibición por 0,5 por 100 de formaldehido, ya que la eritrocítica es totalmente inhibida, no así la de origen prostático. Posteriormente, encontró caracteres diferenciales entre la fosfatasa de origen prostático y aquella producida por el hígado, bazo y glóbulos rojos. La hidrólisis del fenil fosfato por la fosfatasa ácida se inhibe por la adición de L-tartrato 0,2 M, excepto la producida

por la glándula prostática, según comprobaciones de FISHMAN y LENER¹⁴.

BRANDES¹⁰ realizó estudios hostoquímicos en próstatas normales y neoplásicas, encontrando en las últimas gran actividad fosfatásica ácida, explicable porque las células no pierden su poder de elaborar la enzima.

LEHMANN³⁴ determinó la actividad fosfatásica de las glándulas bulbouretrales y próstata, encontrando gran actividad de enzima. Estudiando tumores carcinomatosos prostáticos REINER, RUTEMBERG y SELIMAN⁴⁴ encontraron que la mayor actividad fosfática se relaciona con el tejido epitelial de la próstata.

NOBLES, KERR, DUTOIT y ROURKE⁴¹ encontraron aumento de fosfatasa ácida en pacientes que tenían enfermedades avanzadas de la próstata o metástasis, aunque todos los enfermos que tenían hiperfosfatasemia no tenían metástasis. Afirman que si después de una prostactetomía, se observa aumento por enzima de la actividad normal, se trata de recaída de la enfermedad.

TÉCNICAS PARA DETERMINAR FOSFATASA ÁCIDA.

MARTLAND³⁶, en 1924, determinó fosfatasa en el plasma, usando como substrato beta-glicerofosfato de sodio y determinando el fosfato inorgánico liberado a 37° C a pH específico y con incubación de cuarenta y ocho horas.

KAY²⁹, en 1930, determinó fosfatasemia, empleando la técnica anterior.

JENNER y KAY³¹, en 1932, simplificaron el procedimiento anterior, usando una solución tampón de glicerina, efectuando la hidrólisis en tres horas al B. M. a 37° C.

BODANSKY⁵, en 1933, empleó como substrato el beta-glicerofosfato de sodio, con amortiguador de dietil barbiturado de sodio.

KING y ARMSTRONG³⁰, en 1934, usaron como substrato el fenil-fosfato de sodio, determinando el fenol liberado por la fosfatasa, en hidrólisis de una hora.

SHINOWARA, JONES y REINHART⁴⁶, en 1942, emplearon una técnica en la cual el substrato estaba constituido por beta-glicerofosfato sódico.

Huggins y Talalay², en 1945, emplearon como substrato fenol-taleín fosfato de sodio. Es técnica poco recomendable, porque dicha sustancia es muy impura y contiene pequeñas cantidades de fosfato inorgánico.

BESSEY⁹ y colaboradores, en 1946, emplearon como substrato paranitro-fenil-fosfato de sodio, determinándose el nitrol-fenol liberado por fijación sobre el cloruro de manganeso en presencia de glicerol. Para esta técnica sólo se requiere 0,05 c. c. de suero.

Comparación de las técnicas para determinar la actividad fosfatásica ácida y alcalina del suero sanguíneo.

Autor	Substrato	Causa determinante del color	pH		Cifras normales	
			Acid.	Alcal.	Acid.	Alcal.
BODANSKY (1933).	B-glicerofosfato ...	PO4	—	8,7	—	1,5- 4,0
KING y ARMSTRONG (1934)	Fenil-fosfato	Fenol.	5,0	9,0	2,4	3,7-13,1
HUGGINS y TALALAY (1945)	Fenoltaleín - fosfato	Fenol-taleína.	5,5	10,3	3-10	3-15
BESSEY (1946)	p-nitro - fenil-fosfato	p-nitrofenol.	—	10,3	—	2,4- 5,7
SELIGMAN (1951) ...	B-naftil-fosfato ...	B-naftol.	4,8	9,1	0,7-1,6	1,0- 3,0

deja en reposo durante una hora en baño de María; a estos dos tubos se les llama A y B. Se toman otros dos tubos, que se llaman C y D; en cada uno de estos últimos se coloca 1 c. c. de suero, en uno; en el otro, 1 c. c. de agua destilada. Se sacan los tubos A y B del baño de María; se enfrian en agua; se les agrega 9 c. c. de ácido tricloroacético al 10 por 100 y 9 c. c. de ácido tricloroacético al 5 por 100 a los tubos C y D; se agita y se filtra. Del filtrado se toman 2,5 c. c.; luego, a los cuatro tubos se les adiciona 0,5 c. c. de solución de molibdato de amonio al 2,5 gr. por 100, 0,5 c. c. de solución de sulfitos, 1,5 c. c. de agua destilada. Se deja en reposo en la oscuridad durante cinco minutos; luego se aprecia el color en el fotocolorímetro Klett-Summerson, usando filtro rojo.

La apreciación se efectuó de la manera siguiente:

Las soluciones se colocaron en tubos especiales para fotocolorímetro, que deben estar limpios y secos; luego se llevó al fotocolorímetro de Klett-Summerson, que se niveló a cero con un tubo que contenía agua destilada; la lectura del blanco no debe ser más de 40; si marca más, los reactivos están alterados o la prueba está mal hecha. Luego se nivela al cero con la solución del blanco; en esta forma se tiene listo el aparato para hacer las demás lecturas; se anotan los diferentes resultados. Estas cifras representan "fósforo inorgánico + fosfatasa".

Para obtener la fosfatasa se le resta la cantidad de fósforo inorgánico.

El fósforo inorgánico de la sangre oscila entre 130 a 140 mgr. por 100.

El factor encontrado por DELGADO BUTRÓN, del Instituto de Bioquímica de la Facultad de Medicina de Lima, es 0,030.

Cito un ejemplo para dar idea de los cálculos que es necesario hacer. El suero provenía de un paciente de setenta años de edad, con diagnóstico de hipertrofia de la próstata.

Como en 2,5 c. c. de filtrado hubo 0,25 c. c. de suero y en los tubos de fosfatasa hay dilución doble, se debe multiplicar por dos la cifra obtenida. Como el caso estudiado la lectura fue 60, se multiplicó por dos; a este resultado se le restó la cifra del fósforo inorgánico; el resultado se multiplicó por el factor 0,030 y se obtuvo el número de unidades Bodansky.

Lectura	60	120	34 x
Fósforo inorgánico		86	0,03
		34	1,02

Resultado: 1,02 unidad Bodansky.

La unidad Bodansky es igual a 1 mgr. de fósforo, que es capaz de liberar 100 c. c. de suero, durante una hora, a 37° C.

INVESTIGACIONES EFECTUADAS E INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS

He investigado en 90 personas de sexo masculino la actividad de la fosfatasa ácida. De éstos, 25 eran sujetos aparentemente sanos, con edades que variaban entre veintiséis y setenta y seis años; 15 adolecían de carcinoma prostático y sus edades fluctuaban entre setenta y cinco y noventa años, y 50 padecían de adenoma prostático, cuyas edades fluctuaban entre cuarenta y siete y ochenta y cuatro años. Los enfermos se asistían en los siguientes nosocomios: "Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas", "Daniel A. Carrión" y "Dos de Mayo", de Lima (Perú).

Se cuantificó la actividad fosfatásica en el suero sanguíneo, antes de la operación, inmediatamente después y a los diez días que siguieron a la intervención quirúrgica, en los enfermos que adolecían de adenoma prostático. En los que padecían de carcinoma, sólo realicé una determinación, porque dichos enfermos se sometieron a tratamiento con estrógenos. Determiné en los sujetos aparentemente sanos fosfatasa ácida para poder comparar los resultados con los de los enfermos.

Se extrajo sangre venosa con una jeringuilla de inyecciones hipodérmicas, esterilizada y seca. Todos los sujetos estaban en ayunas.

La primera cuantificación de fosfatasa ácida proporcionó la cifra inicial; inmediatamente después de la operación se apreció aumento de fosfatases, y a los diez días posteriores a la intervención quirúrgica, se comprobó que la actividad fosfatásica volvió al estado pre-operatorio.

Se empleó la técnica de Bodansky, modificada por ROE y WHITMORE⁵¹.

Según BODANSKY⁷, puede transcurrir una hora después de extraer la sangre, hasta la separación del suero, y se puede conservar en la refrigeradora por varias horas; si la muestra se ha almacenado en el congelador, la actividad fos-

El esquema de la técnica empleada para determinar fosfatasa ácida es el siguiente:

	Fosfatasa	Blanco	Fósforo	Blanco
B-glicerofosfato	10 c. c.	10 c. c.		
Baño de María a 37° C, cinco minutos		1 c. c.	1 c. c.	
Agua destilada	1 c. c.		1 c. c.	
Suero		Una hora.		
Temperatura de 37° C				
Enfriar				
Ac. tricloroacético al 10 por 100	9 c. c.	9 c. c.	9 c. c.	9 c. c.
Ac. tricloroacético al 5 por 100				
Reposo: dos minutos				
Filtrar				
Del filtrado se toma	2,5 c. c.	2,5 c. c.	2,5 c. c.	2,5 c. c.
Molibdato de amonio al 2,5 gr. por 100	0,5 c. c.	0,5 c. c.	0,5 c. c.	0,5 c. c.
Sulfitos	0,5 c. c.	0,5 c. c.	0,5 c. c.	0,5 c. c.
Agua destilada	1,5 c. c.	1,5 c. c.	1,5 c. c.	1,5 c. c.

Reposo en oscuridad durante cinco minutos. Apreciación con filtro rojo en el fotocolorímetro.

fatásica se mantiene relativamente constante durante meses. A continuación, expongo los resultados obtenidos:

Fosfatasa ácida en sujetos aparentemente sanos.

Casos	Nombre	Edad	Unidades Bodansky
1	L. J.	38	0,02
2	R. B.	45	0,02
3	J. D.	50	0,02
4	R. R.	39	0,02
5	E. B.	60	0,03
6	L. O.	55	0,03
7	E. J.	70	0,03
8	L. S.	75	0,03
9	L. M.	76	0,03
10	R. B.	33	0,04
11	J. V.	38	0,05
12	L. R.	39	0,05
13	R. P.	40	0,05
14	J. O.	39	0,05
15	C. C.	26	0,05
16	C. R.	35	0,08
17	L. M.	39	0,10
18	O. G.	29	0,10
19	L. S.	26	0,10
20	L. D.	32	0,10
21	J. M.	29	0,12
22	M. S.	39	0,15
23	A. B.	36	0,18
24	C. S.	39	0,25
25	R. S.	39	0,30

Determinación de fosfatasa ácida antes y después de la intervención quirúrgica en enfermos con adenoma prostático.

Casos	Nombre	Edad	Unidades Bodansky Inicial	Unidades Bodansky Inmediatamente desp. oper.
1	J. T.	64	0,01	0,25
2	L. A.	75	0,01	0,03
3	L. O.	70	0,01	0,03
4	D. C.	59	0,01	0,03
5	C. B.	76	0,01	0,05

Unidades Bodansky d a n s k y. Inicial	Unidades Bodansky d a n s k y. Diez días desp. oper.	Unidades Bodansky d a n s k y. Inmediatamente desp. oper.	Unidades Bodansky d a n s k y. Desp. oper.	Unidades Bodansky d a n s k y. Inmediatamente desp. oper.	Unidades Bodansky d a n s k y. Desp. oper.	Unidades Bodansky d a n s k y. Inmediatamente desp. oper.	Unidades Bodansky d a n s k y. Desp. oper.
6	R. M.	73	0,01	0,08	0,01	0,08	0,01
7	O. G.	80	0,01	0,05	0,01	0,05	0,01
8	J. H.	65	0,02	0,09	0,02	0,09	0,02
9	E. J.	75	0,02	0,03	0,02	0,03	0,02
10	F. H.	74	0,02	0,05	0,02	0,05	0,02
11	R. M.	79	0,03	0,06	0,03	0,06	0,03
12	F. J.	84	0,03	0,21	0,03	0,21	0,02
13	J. V.	73	0,03	0,05	0,03	0,05	0,03
14	Z. J.	70	0,04	0,12	0,04	0,12	0,04
15	D. V.	56	0,04	0,16	0,04	0,16	0,04
16	C. C.	80	0,04	0,08	0,04	0,08	0,04
17	R. B.	76	0,05	0,12	0,05	0,12	0,05
18	A. M.	54	0,06	0,12	0,06	0,12	0,06
19	C. O.	73	0,06	0,10	0,06	0,10	0,06
20	O. B.	73	0,08	0,12	0,08	0,12	0,08
21	D. C.	72	0,08	0,13	0,08	0,13	0,08
22	B. D.	59	0,08	0,09	0,08	0,09	0,08
23	E. B.	65	0,08	0,12	0,08	0,12	0,05
24	Z. G.	47	0,18	0,20	0,18	0,20	0,16
25	C. M.	70	0,20	0,60	0,20	0,60	0,19
26	C. R.	80	0,21	0,52	0,21	0,52	0,20
27	G. Z.	47	0,23	0,38	0,23	0,38	0,23
28	C. V.	73	0,25	0,52	0,25	0,52	0,25
29	C. A.	59	0,25	0,58	0,25	0,58	0,25
30	E. M.	84	0,28	0,98	0,28	0,98	0,28
31	C. G.	70	0,35	0,68	0,35	0,68	0,35
32	J. C.	73	0,36	0,90	0,36	0,90	0,36
33	A. Z.	72	0,36	0,56	0,36	0,56	0,36
34	C. T.	73	0,38	0,90	0,38	0,90	0,38
35	L. I.	82	0,38	0,62	0,38	0,62	0,38
36	E. V.	59	0,41	0,53	0,41	0,53	0,40
37	L. D.	64	0,42	0,50	0,42	0,50	0,40
38	C. G.	80	0,45	0,90	0,45	0,90	0,45
39	C. Y.	76	0,48	0,98	0,48	0,98	0,46
40	L. H.	64	0,49	0,98	0,49	0,98	0,49
41	J. V.	73	0,49	0,99	0,49	0,99	0,49
42	S. C.	72	0,49	0,98	0,49	0,98	0,49
43	F. G.	73	0,50	1,22	0,50	1,22	0,50
44	R. P.	70	0,50	1,02	0,50	1,02	0,50
45	E. M.	73	0,50	2,00	0,50	2,00	0,50
46	L. S.	74	0,50	1,82	0,50	1,82	0,50
47	F. M.	49	0,50	1,50	0,50	1,50	0,50
48	L. H.	56	0,52	1,89	0,52	1,89	0,52
49	F. C.	75	0,53	1,90	0,53	1,90	0,52
50	E. G.	80	0,60	2,25	0,60	2,25	0,60

El análisis matemático-estadístico de los resultados proporcionó los siguientes coeficientes, teniendo por base la fosfatasa ácida en 100 centímetros cúbicos de suero sanguíneo:

NUMERO DE CASOS: 25	Media ± E. St.	Desv. St.	Media ± E. St.	Coef. Var.	Cifr. ext.
Fosfatasa ácida U. B. en sujetos ap. sanos	0,08 ± 0,014	0,0724 ± 0,010	9,0 %	0,02-0,30	
NUMERO DE CASOS: 50	Media ± E. St.	Desv. St.	Media ± E. St.	Coef. Var.	Cifr. ext.
Unidades Bodansky. Inicial	0,24 ± 0,026	0,183 ± 0,0183	7,62 %	0,01-0,60	
NUMERO DE CASOS: 50	Media ± E. St.	Desv. St.	Media ± E. St.	Coef. Var.	Cifr. ext.
Unidades Bodansky. Inmediatamente desp. de operación.	0,58 ± 0,0322	0,225 ± 0,0225	13,08 %	0,03-2,25	
NUMERO DE CASOS: 50	Media ± E. St.	Desv. St.	Media ± E. St.	Coef. Var.	Cifr. ext.
Unidades Bodansky. Diez días postoperatorio	0,2360 ± 0,026	0,182 ± 0,0018	7,71 %	0,01-0,60	
NUMERO DE CASOS: 15	Media ± E. St.	Desv. St.	Media ± E. St.	Coef. Var.	Cifr. ext.
Unidades Bodansky en carcinoma prostático	3,04 ± 0,66	2,49 ± 0,47	81,9 %	0,35-10,00	

Fosfatasa ácida en enfermos con carcinoma prostático.

Casos	Nombre	Edad	Unidades Bodansky
1	R. H.	75	0,35
2	E. C.	83	0,52
3	C. C.	80	0,98
4	F. C.	78	0,98
5	C. B.	80	1,35
6	R. C.	78	1,52
7	L. H.	79	1,98
8	C. A.	80	2,25
9	B. A.	79	2,49
10	R. B.	87	2,50
11	A. S.	78	3,90
12	L. S.	82	3,98
13	R. O.	79	4,25
14	D. B.	82	7,00
15	R. C.	90	10,00

Tratando de interpretar los resultados obtenidos, debo expresar, previamente, que se ha probado que la actividad fosfática ácida de la sangre experimenta aumento apreciable en el carcinoma prostático, como consecuencia de la neoplasia.

La actividad de la fosfatasa ácida del suero en 25 sujetos aparentemente sanos ofreció cifras consideradas como normales, pues, oscilaron entre 0,02 a 0,30, con una media de 0,08, estando el mayor número de casos (15) entre 0,02 a 0,05 U. B. por 100. El error "standard" de la media fue 0,014, con coeficiente de variación de 9,0 por 100. La fosfatasa ácida normal determinada con esta técnica está, según BODANSKY⁵, entre 0,0 a 0,52 U. B. por 100.

Las determinaciones de fosfatasa ácida en 50 sujetos que adolecían de adenoma prostático proporcionaron el siguiente resultado: La determinación inicial o preoperatoria comprobó actividad fosfatásica dentro de los límites normales, a excepción de un caso en el cual se presentó ligeramente aumentada (0,60 U. B. por 100). El mayor número de casos (23) estuvo oscilando entre 0,01 a 0,10 U. B. por 100; 15 casos, entre 0,31 a 0,40; 12 casos, entre 0,41 a 0,50. Las cifras extremas fueron 0,01 a 0,60; media, 0,24; error "standard" de la media, 0,014 y coeficiente de variación, 7,62 por 100.

En la segunda determinación, o sea inmediatamente después de la intervención quirúrgica, comprobé que la fosfatasa ácida aumentó notablemente, sobre pasando los límites de la normalidad. Se obtuvo como cifras extremas 0,03 a 2,25 U. B. por 100, con una media de 0,58 y 24 casos, agrupados entre 0,03 a 0,32, 8 casos entre 0,33 a 0,62, 5 casos entre 0,23 a 1,52, 2 casos entre 1,83 a 2,12, 1 caso con 2,25. El error "standard" de la media fue 0,032, con coeficiente de variación de 13,08 por 100.

HAWK, OSER y SUMMERSON²⁴, y STEWART⁴⁷ y colaboradores afirman que la operación y los masajes prostáticos producen aumento de la actividad fosfática ácida. De la misma manera opini-

nan WHITMORE y WOODARD⁵², cuando dicen que la fosfatasa ácida prostática entra en circulación por el trauma quirúrgico, tratándose de tumor benigno o canceroso, incipiente o avanzado.

En la tercera determinación, que realicé a los diez días de la operación, comprobé que la actividad fosfatásica del suero sanguíneo volvía a la actividad inicial, a excepción de 5 casos, en los cuales se apreció ligera disminución en relación a la inicial. Se obtuvo cifras extremas de 0,01 a 0,60 U. B. por 100, media de 0,23, error "standard" de la media de 0,026 y coeficiente de variación 7,71 por 100. Según NYLANDAR⁴⁰, en adenoma prostático la actividad enzimática está disminuida o igual a la normal.

La determinación de fosfatasa ácida en 15 sujetos que padecían de carcinoma prostático, dio el siguiente resultado: cifras extremas comprendidas entre 0,35 a 10,00 U. B., con una media de 3,04, error "standard" de la media de 0,66 y coeficiente de variación de 81,9 por 100. La actividad fosfatásica en 2 sujetos se mantuvo dentro de los límites normales. El aumento de esta enzima en los 13 casos restantes, está en relación directa con el grado de desarrollo de la enfermedad, ya que dichos enfermos adolecían de un avanzado proceso neoplásico de la próstata.

GUTMAN¹⁹ y WOODARD y DEAN⁵⁰ demostraron que cuando el cáncer prostático ofrece metástasis, se produce aumento de la actividad de la fosfatasa ácida, que alcanza la circulación.

MARBERGER³⁸ y colaboradores afirman que no hay hiperfosfatasesmia ácida en todos los casos de carcinoma incipiente.

Se explica la hiperfosfatasesmia ácida en el carcinoma de la próstata, porque la carioquinesis celular aumenta en el tejido neoplásico y como consecuencia se incrementa la producción de la enzima que fosforila el electrólito que favorece la osificación y otras actividades funcionales. Cuando se presentan metástasis óseas, las fosfatases aumenta, pues, en el tejido óseo éstas se elaboran intensamente.

CONCLUSIONES

1.^a Se estudió la fosfatasa ácida del suero del enfermo sanguíneo en 25 sujetos aparentemente sanos, 50 enfermos con adenoma prostático, y 15 con cáncer prostático, siguiendo en la investigación la técnica de Bodansky, modificada por ROE y WHITMORE.

2.^a La fosfatasa ácida en personas adultas de sexo masculino, aparentemente sanas, fue de 0,02 a 0,30 unidades Bodansky por ciento.

3.^a La actividad fosfatásica sanguínea en el adenoma prostático, antes de la operación, estuvo dentro de los límites normales.

4.^a La actividad fosfatásica determinada inmediatamente después de la intervención quirúrgica por adenoma prostático, comprobó aumento notable de la enzima.

5.^a La actividad fosfatásica en enfermos con cáncer prostático, estuvo muy aumentada, alcanzando hasta 10 unidades Bodansky por ciento, guardando este aumento relación directa con el grado de evolución del carcinoma prostático y las metástasis.

BIBLIOGRAFIA

1. ARGIL, GUSTAVO Y PARRA, MARÍA.—Medicina, 27, 149, 1947.
2. ABUL-FADL, M. A. M. and KING, E. J.—J. Clin. Path., 1180, 1948.
3. ABUL-FADL, M. A. M. and KING, E. J.—Biochem., 1, 45, 51, 1949.
4. ALVAREZ HERRERO, C. y PRIETO LORENZO, A.—La Med. Colonial, 23, 104, 1954.
5. BODANSKY, A.—J. Biol. Chem., 101, 93, 1933.
6. BODANSKY, A.; HALLMAN, L. F., and BONOFF, R.—J. Biol. Chem., 100, 93, 1933.
7. BODANSKY, A.—Am. J. Clin. Path., 7, 51, 1937.
8. BODANSKY, M., y BODANSKY, O.—Hispano-Americana, México, 401, 1942.
9. BESSEY, A., LOWRY, O. H. and BROCK, M. J.—J. Biol. Chem., 164, 321, 1946.
10. BRANDES, D. and BOURNE, G. H.—J. Path. and Bact., 71, 33, 1956.
11. CORONA LEÓNIDAS.—Química normal patológica de la sangre. Zig-Zag., Stgo. de Chile, 900, 1948.
12. CANTARROW, A. y TRUMPER, M.—Bioquímica Clínica. M. V. Fresneda, La Habana, 258, 1950.
13. CLINE, J., BURKE, L., COBB, W. R., WILKINSON, M. and JHONSON.—J. Urol., 73, 384, 1955.
14. FISHMAN, W. H. and LERNER, F.—J. Biol. Chem., 200, 89, 1953.
15. GUTMAN, E. B., SPROULE, E. E. and GUTMAN, A. B.—Am. J. Cancer, 28, 485, 1936.
16. GUTMAN, A. B. and GUTMAN, E. B.—J. Clin. Invest., 17, 473, 1938.
17. GUTMAN, A. B. and GUTMAN, E. B.—J. Biol. Chem., 136, 201, 1940.
18. GARCÍA ROMPEAU, D.—Vida Nueva, 49, 121, 1942.
19. GUTMAN, A. B.—J. Am. Med. Ass., 120, 1112, 1942.
20. GUZMÁN BARRÓN, A.—Enzimas. Su aplicación en clínica. Segundo Congreso Peruano de Química, 2257, Lima, 1947.
21. HUGGINS, C. and HODGES, C. V.—Cancer Research., 1293, 1941.
22. HUGGINS, C. and TALALAY, P.—J. Biol. Chem., 159, 399, 1945.
23. HUDSON, H. P. B., BRENDLER, H. and SCOTT, W.—J. Urol., 58, 89, 1947.
24. HAWK, OSER y SUMMERSON.—Química Fisiológica Práctica. Interamericana, México, 549, 1949.
25. HOCK, E. and TESSIER, R. Q.—J. Urol., 62, 448, 1949.
26. HILL, H. J.—Am. J. Clin. Path., 26, 120, 1956.
27. JENNER, H. D. and KAY, H. D.—Brit. J. Exp. Path., 13, 22, 1932.
28. JAMARDO, M. y A. G. de JAMARGO.—Guía práctica de Química Biológica. Universitaria, Bs. Aires, 290, 1952.
29. KAY, H. D.—J. Biol. Chem., 89, 235, 1930.
30. KING, E. J. and ARMSTRONG, A. R.—Canad. M. A. J., 31, 376, 1934.
31. KING, P. R. and KING, E.—J. Clin. Path., 7, 332, 1954.
32. LUSSICH SIRI.—Arch Uruguay de Med. Cir y Esp., 24, 457, 1944.
33. LUSSICH SIRI y ARDAO, C.—Arch. Soc. Biol. Montevideo, 12, 305, 1946.
34. LEHMANN, Q. and LEHMANN, W.—J. Urol., 77, 624, 1957.
35. MARTLAND, M., HANSMAN, F. S. and ROBINSON, R.—J. Biol. Chem., 18, 1152, 1924.
36. MARENZI, A.—Bioquímica Analítica Cuantitativa. Ateneo, Bs. Aires, 918, 1947.
37. MUHSEN JABER.—J. Urol., 72, 928, 1954.
38. MARBERGER, R., RIEDSEL, R. D. and MALEK, L. H.—J. Urol., 75, 150, 1956.
39. NAGANNA, B. and NARAYANA MENON.—J. Biol. Chem., 174, 501, 1948.
40. NYLANDER, G. and UPPSALA, U.—Scand. Clin. and Lab. Invest., 7, 254, 1955.
41. NOBLES E. Jr., KERR W. S., DUTOIT M. and ROURKE—J. Am. Med. Ass., 164, 2020, 1957.
42. OZAR, M. R., ISAAC, C. A. and VALK, W.—J. Urol., 74, 150, 1955.
43. ROBINSON, J. N., GUTMAN, E. B. and GUTMAN, A. B.—J. Urol., 42, 602, 1939.
44. REINER, L., RUTEMBERG, A. and SELIGMAN, A.—Cancer, 10, 563, 1957.
45. SHINOWARA, G., JONES, L. M. and REINHART, H. L.—J. Biol. Chem., 142, 921, 1942.
46. SOLS, A.—Rev. Esp. Fiol., 5, 69, 1949.
47. STEWART, C. B., SWEETSER, T. and DELORY, G. E.—J. Urol., 63, 128, 1950.
48. SELIGMAN ARNOLD, M., HOWARD, H., CHAUNCEY, M., NACHLAS, M., MANHEIMER, H. and RAVIN, H.—J. Biol. Chem., 190, 7, 1951.
49. TSUBOI, K. K. and HUDSON, P. B.—Arch. Bioch. and Bioph., 43, 339, 1953.
50. WOODARD, H. Q. and DEAN, L.—J. Urol., 57, 158, 1947.
51. WHITMORE, E. R. and ROE, J. H.—Am. Clin. Path., 8, 322, 1938.
52. WHITMORE, W. F. and WOODARD, D.—J. Urol., 74, 809, 1955.

SUMMARY

1. Blood serum acid phosphatase was assayed in 25 apparently healthy subjects, 50 patients with prostatic adenoma and 15 with prostatic carcinoma. The assay was carried out by Bodansky's technique, modified by Roe and Whitmore.

2. Acid phosphatase in apparently healthy, adult males was 0,02 to 0,30 Bodansky units per cent.

3. Blood phosphatase in prostatic adenoma before operation was within normal limits.

4. Phosphatase levels assayed immediately after operation for prostatic adenoma showed a remarkable increase.

5. Phosphatase levels in patients with prostatic carcinoma were extremely high, up to 10 Bodansky units per cent., and the increase was in direct proportion to the degree of development of prostatic carcinoma and metastasis.

ZUSAMMENFASSUNG

1. Bei 25 gesunden Personen, 50 Kranken mit Prostataadenom und 15 Patienten mit Prostatakrebs wurde die saure Phosphatase in Blute mittels der von Roe und Whitmore abgeänderten Bodansky'schen Technik bestimmt.

2. Bei den normalen männlichen Erwachsenen schwankte der saure Phosphatasewert zwischen 0,02 und 0,30 Bodansky Einheiten/Prozent.

3. Beim Prostataadenom befand sich die Aktivität der Phosphatase im Blute, vor der Operation, innerhalb normaler Grenzen.

4. Die Bestimmung der Phosphatase unmittelbar nach dem chirurgischen Eingriff eines Prostataadenoms erbrachte eine bedeutende Erhöhung dieses Enzyms.

5. Bei Patienten mit Prostatakrebs war die Aktivität der Phosphatase sehr stark erhöht und erreichte 10 Bodansky Einheiten/Prozent. Diese Erhöhung stand im direkten Verhältnis zum Entwicklungsgrad des Prostatakarzinoms und der Metastasen.

RÉSUMÉ

1. On étudia la phosphatase acide du sérum sanguin sur 25 sujets apparemment sains; 50 malades avec adénome prostatique et 15 avec cancer prostatique, suivant dans l'investigation la technique de Bodansky, modifiée par Roe et Whitmore.

2. La phosphatase acide chez des personnes adultes du sexe masculin, apparemment saines, fut de 0,02 à 0,30 % unités de Bodansky.

3. L'activité phosphatasique sanguine dans l'adénome prostatique avant l'opération fût toujours dans les limites normales.

4. L'activité phosphatasique déterminée immédiatement après l'intervention chirurgicale par adénome prostatique, démontre augmentation sensible de l'enzyme.

5. L'activité phosphatasique chez des malades avec cancer prostatique fut très augmentée, arrivant jusqu'à 10 % Unités Bodansky, cette augmentation ayant un rapport direct avec le degré d'évolution du carcinome prostatique et les métastases.

PATOLOGIA DEL PIE PLANO DOLOROSO Y LA CURA BALNEARIA

E. CONDE GARGOLLO.

Médico-Director del Balneario de Montemayor (Cáceres).
Madrid.

Dentro del grupo de las artropatías estáticas, interesa señalar, por su importancia clínica y práctica, el *pie plano*.

Cuando se hace la exploración sistemática a todo reumático, y también a pacientes que presentan un cuadro patológico cualquiera o indiferenciado, se descubre que el número de sujetos portadores de pie plano o relajado es enormemente mayor de lo que suele suponerse en la práctica médica.

En este aspecto estadístico, deseo señalar uno de mis trabajos, publicados en colaboración¹, allá por los años 1932 y siguientes. Aquellas detenidas observaciones nos demostraron cuántas alteraciones estáticas dolorosas del pie existen en realidad, y muchas sin sospecharlo ni el médico ni el paciente.

Se publicó el trabajo estadístico sobre 1.000 pacientes estudiados en el Servicio de Reumatismo y se pudo comprobar—sin error ni ligereza de cálculo—que un 48,4 por 100 del millar de enfermos historiados eran portadores de pie plano y de pie relajado doloroso, o en una primera fase inicial “silenciosa” no dolorosa, dentro de los siguientes valores:

249 pies planos, que representan el 24,9 por 100.
235 pies relajados, que representan el 23,5 por 100.
516 pies normales, que representan el 51,6 por 100.

En 1933 el profesor MARAÑÓN² insistía y señalaba en su texto clínico “Once lecciones sobre Reumatismo” la importancia que tiene el descubrir un pie plano doloroso para lograr una buena línea de conducta terapéutica; y en 1935 y 1936 comienza COSTA BERTANI^{3, 4}, en Argentina, a poner de manifiesto, con su tenaz y batallador espíritu clínico en el campo de la reumatología de su país, la necesidad de plantear e ir descubriendo a todos, los problemas que suscita en la patología individual y social el error

de no dar la importancia que requiere la clínica del pie plano.

COSTA BERTANI⁵, en 1957, en el Curso de Reumatología organizado por el Instituto de Fisiología y Patología Regionales de Tenerife (España) y en el aula del Instituto de Patología Médica del profesor MARAÑÓN (Hospital General, Madrid), de nuevo refleja fielmente sus ideas provechosas en este campo de la patología articular, fruto de largos años de experiencia reumatológica en la Argentina, con el ambicioso y logrado objetivo de crear una auténtica conciencia médica en todas las facetas de esta especialidad, y que los interesados en estos problemas juzgamos sus enseñanzas como provechoso venero de sugerencias y aplicaciones prácticas.

Si nosotros, a través de más de veinticinco años, hemos señalado en más de una publicación la importancia del pie plano doloroso—principalmente en la mujer menopásica^{6, 7}—, y si de nuevo hoy volvemos a insistir sobre este tema, lo hacemos por estimar que, aunque bien conocida por todos la semiología y clínica del pie plano, es posible todavía olvidarlo algunas veces con perjuicio clínico del paciente, y al cual muchas veces no se le da la importancia que merece desde el ángulo de la Medicina general.

La observación de 125 casos de portadores de pie plano o relajado doloroso simple o asociado a otras manifestaciones locales de artropatías crónicas estáticas conjuntas de la región lumbo-sacra y de ambas rodillas, entre la concurrencia de pacientes que acudieron la pasada temporada oficial de 1958 al Balneario de Montemayor (Cáceres), es la única justificación y preámbulo a las consideraciones que brevemente deseamos exponer.

Hemos observado en la exploración clínica balnearia que tanto el pie plano como el pie relajado guarda una constante relación con el sexo, la edad y la constitución biotípica del paciente: es más frecuente en la mujer; se presenta en las dos épocas críticas de su evolución sexual—pubertad y menopausia, fundamentalmente en esta última—, y con arreglo a su biotipo el porcentaje mayor lo acusa el tipo pícnico.

Nos dan el mayor porcentaje las enfermedades hipometabólicas y a continuación las enfermedades infecciosas diversas al condicionar el mecanismo productor: factor trófico y mecánico, ambos sobre el reflejo neuromuscular del pie debilitándolo, entre los cuales ocupa un primer lugar los aumentos rápidos de engrasamiento en esta época prepuberal y menopausia, a causa de los trastornos endocrinos característicos de una relativa o absoluta insuficiencia hormonal según la edad, agregándose como verdadera “suma de factores patógenos” lo inflamatorio e infeccioso.

Los trastornos metabólicos—en primer término, la obesidad y la gota—, así como ciertas perturbaciones endocrinas, entre éstas fundamentalmente las insuficiencias gonadales tanto en el varón como en la hembra, recuérdese la presencia del pie plano y del “genu valgum” en