

- HRUPP. — Zentralb. f. Gynäk., 65, 2.053, 1941.  
 IBRAHIM. — Handbuch der Geburts, von Doderlein, 3, 521, 1925.  
 JAVERT. — Surg. Gynec. a. Obst., 74, 1, 1942.  
 JAVERT. — Am. J. Obst. a. Gynec., 34, 1.042, 1937.  
 JONSSON. — Acta Path. et Microbiol., Scand., 13, 424, 1936.  
 JOHNSON y CONWAY. — Am. J. Obst. a. Gynec., 26, 255, 1936.  
 KLEMPERER. — Am. J. Dis. Child., 28, 212, 1924.  
 KROST. — Journal of Pediat., 613, mayo 1937.  
 KLINSCHMIDT. — Klin. Wschr., 4, 1.951, 1930.  
 KRAMSZYK. — Zeitschrift. f. Kinderh., 51, 273, 1931.  
 KARL y PALLOS. — Zentralb. f. Gynäk., 63, 506, 1939.  
 KU y LI. — Archives de Virchow, 1932 (primer caso chino).  
 LANDSTEINER y WIENER. — J. Exper. Med., 74, 309, 1941.  
 LANDSTEINER y WIENER. — Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med., 43, 223, 1940.  
 LEVINE. — (Citado por LEVINE y BURHAM en Am. J. Obst. a. Gynec., 42, 925, 1941.)  
 LEVINE, KATZIN y BURHAM. — Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med., 45, 346, 1940.  
 LEVINE y KATZIN. — Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med., 45, 243, 1940.  
 LEVINE, KATZIN y BURHAM. — J. A. M. A., 116, 825, 1941.  
 LEVINE. — Am. J. Obst. a. Gynec., 42, 165, 1941.  
 LEVINE, KATZIN, VOGEL y BURHAM. — Symposium of the American Human Serum Ass., Cleveland, 2 junio 1941.  
 LEVINE, VOGEL, KATZIN y BURHAM. — Science, 94, 371, 1941.  
 LEVINE, BURHAM, KATZIN y VOGEL. — Am. J. Obst. a. Gynec., 42, 925, 1941.  
 LEVINE y STETSON. — J. A. M. A., 113, 126, 1939.  
 LEVINE y BURHAM. — 116, 825, 1941.  
 LEVINE y POLAYES. — Ann. Int. Med., 14, 1.903, 1941.  
 LEHNDORFF. — Zeitschrift. f. Kinderh., 56, 4, 1934.  
 LEHNDORFF. — Ergeb. der Inn. Med. und Kinderh., 52, 1937.  
 LAMY. — Bulletin Médical, 853, 19 dic. 1936.  
 LANGE. — Revue française de pédiatrie, 12, 6, 1936.  
 LELONG. — Paris Médical, 29, 59, 1937.  
 LEVINE. — La herencia en la eritroblastosis (ref.: no publicado).  
 MACKLIN, LAMONT y MACKLIN. — Am. J. Dis. Child., 57, 2, 1939.  
 MACKLIN. — Am. J. Dis. Child., 53, 1.245, 1937.  
 MELLINGHOFF y RANDEBATH. — Zeitsch. f. Geburtsh., 122, 2. (Ref. Zentralb. f. Gynäk., 65, 1.628, 1941.)  
 MEYER. — Inaugural Dissertation, Kiel, 1933.  
 MONTLAUR y LEVY. — Société de Pédiatrie de Paris, 16 nov. 1937.  
 NITTS y SPIROPULOS. — Am. J. Dis. Child., 60, julio 1937.  
 NAEGLI. — Tratado de Hematología, 764. Ed. Labor, Barcelona, 1934.  
 OTTO. — Internat. Abst. Surg., 70, 485, 1940.  
 OTTENBERG. — J. A. M. A., 81, 295, 1923.  
 OTTOW. — Zentralb. f. Gynäk., 63, 1.264, 1939.  
 PARSONS, HAWSKLEY y GITTINS. — Arch. Dis. Child., 8, 159, 1933.  
 POTTERS. — J. A. M. A., 115, 996, 1940.  
 PALLOS. — Zentralb. f. Gynäk., 43, 2.352, 1939.  
 PALLOS. — Zentralb. f. Gynäk., 63, 506, 1939.  
 PACHE. — Zeitsch. f. Kinderh., 59, 1, 73, 1937.  
 PASCHKIS. — Wiener Archiv. f. inn. Mediz., 7, 415, 1923.  
 PETERS. — Beiträge. f. Pathologisch. Anatomie und allgemeine Pathologie, 50, 50, 1900-01.  
 PACHE. — Zeitsch. Kinderh., 59, 73, 1940.  
 PEHU, TRILLAT y NOEL. — Soc. d'Obstetrique et de Gynecologie de Lyon, marzo 1934.  
 PEHU, TRILLAT y NOEL. — Revue de Pédiat., 30, 3, sept. 1934.  
 PEHU. — Paris Médical, nov. 1934.  
 PEHU y BROCHIER. — Académie de Médecine, 4 dic. 1934.  
 PEHU, TRILLAT, NOEL y MOISESCO. — Revue française de pédiatrie, 10, 1934.  
 PEHU y NOEL. — Académie de Médecine, 19, feb. 1935.  
 PEHU, NOVE-JOSSEFAND y NOEL. — Revue française de pédiatrie, 11, 1935.  
 PEHU, TRILLAT y NOEL. — Académie de Médecine, dic. 1935.  
 PEHU y NOEL. — Journal de Médecine de Lyon, 621, 5 oct. 1935.  
 PEHU, BROCHIER y WANG. — Revue française de pédiatrie, 1935.  
 PEHU, TRILLAT y NOEL. — Revue française de pédiatrie, 12, 1936.  
 PEHU, TRILLAT y NOEL. — Annales de Gynecologie y d'Obstetrique, 1 enero 1936.  
 PEHU, NOEL y BROCHIER. — Académie de Médecine, 23 marzo 1937.  
 PEHU y NOEL. — Académie de Médecine, 18 marzo 1937, y Le Sang, 1937.  
 PEHU, TRILLAT, NOEL y REVOL. — Lyon Médical, 465, 31 octubre 1937.  
 PEHU, NOEL y BROCHIER. — Société de Pédiatrie de Paris, 16 nov. 1937.  
 PARADISO y GRILLO. — Rivista di clinica pediatrica, 35, 264, 1937.  
 PARR y KRISCHNER. — J. A. M. A., 98, 47, 1932.  
 ROSS y WAUGH. — Am. J. Dis. Child., 1.058, mayo 1936.  
 RAUTMAN. — H. Beitr. z. Path. Anat., 54, 332, 1912.  
 SCHUMAN. — Am. J. Obst. a. Gynec., 72, 961, 1915.  
 STRONG y MARKS. — J. Pediat., 15, 658, 1939.  
 SOBEL. — Am. J. Dis. Child., 51, 1, 1936.  
 SAXL. — Jahrbuch. f. Kinderh., 148, 1937.  
 SCHRIDE. — Münch. med. Wschr., 51, 397, 1910.  
 SUSSTRUNK. — Ztschr. f. Kinderh., 38, 586, 1924.  
 SCHIF y SASAKI. — Ztschr. f. Immunitätsforsch. u. exper. Therap., 77, 129, 1932.  
 SCHMORL. — Verhand. d. deutsch. path. Gessellsch., 15, 109, 1904.  
 SPRÜGEL. — Inaugural Dis. Berlin, 1938. (Ref. Zentralb. f. Gynäk., 63, 525, 1939.)  
 STROINK. — Nederl. Tidskr. Verloksde, 40, 276, 1938 (Ref. idem.)  
 STROINK. — Nederl. Tidskr. Verloksde. (Ref. Zentralb. f. Gynäk., 41, 3-4, 1939.)  
 SLOBOZIANO y JONESCU. — Revue française de pédiatrie, 13, 336, 1937.  
 SPIROPULOS. — Revue française de pédiatrie, 12, 4, 1936.  
 THORLOW. — Am. J. Obst. a. Gynec., 38, 14, 1939.  
 THORNES. — Monatsch. f. Kindern., 65, 225, 1936.  
 TECLAZIC. — Zeitsch. f. Kinderh., 59, 141, 1937.  
 THORLING. — Läkaraforenings Forhandlingar, 1-2, 1.676, 1922.  
 THERRIEN. — Journales des Practiciens, 500, 3 agosto 1935.  
 VOGEL. — Geburt und Frauenk., nov. 1941. (Ref. Archiv. Gynäk., 66, 826, 1942.)  
 VEHL. — Zentralb. f. Gynäk., 1905, cit. por JAVERT.  
 WITCHER. — Am. J. of Science, 1930.  
 WIENER y PETERS. — Ann. Int. Med., 13, 2.306, 1940.  
 WIENER. — Arch. Path., 32, 227, 1941.  
 WIENER y FOREK. — Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med., 47, 215, 1941.  
 WOLFF y NEIGUS. — Am. J. Obst. a. Gynec., 40, 31, 1940.  
 WILLIAMSON. — Am. J. Obst. a. Gynec., 74, 1, 1916.  
 WEBER y SCHOLT. — Brit. J. Child. Dis., 36, 131, 1939.  
 WEECH. — Bull. N. Y. Academy, Med., 15, 63, 1939.  
 WILSON. — Rev. Neurol., 20, 229, 1912.  
 WEITZ. — Die Vererbung inneren krankheiten, 1, 198, Stuttgart, 1936.  
 WESTERNON y ORMOND. — Ref. Zentralb. f. gesamte Kinderh., 4, 635, 1934.  
 WITENSKY y KLENSHOJ. — J. A. M. A., 116, 2.654, 1941.  
 ZIMMERMAN y YANNET. — Am. J. Dis. Child., 49, 418, 1935.  
 ZACHO. — Hospitaistud., 10, 220, 1909, y Ztsch. f. Paedagogik, 6, 1, 1936.

(Toda la Bibliografía francesa reseñada procede de la tesis doctoral de MARIUS BLANC, de Lyon, donde no sólo se reseñan los distintos trabajos, sino que se citan resúmenes amplios de los mismos; asimismo, los casos chinos y japoneses, los italianos y alguno de países escandinavos, tienen análogo origen bibliográfico.)

## ORIGINALES

### ESTUDIOS SOBRE EL METABOLISMO INTERMEDIARIO DE LOS HIDRATOS DE CARBONO

#### III. Observaciones sobre el metabolismo del ácido pirúvico, en animales normales y ligados de colédoco

F. GRANDE COVIÁN

Instituto de Investigaciones Médicas, Madrid.

Director: PROF. C. JIMÉNEZ DÍAZ. Sección de Fisiología

En comunicaciones anteriores de esta serie (OYA y R. MIÑÓN, GRANDE y OYA), hemos dado a conocer algunos hechos relativos a la significación fisiológica del ácido pirúvico como intermediario en el metabolismo de los hidratos de carbono. Este cetoácido, en efecto, interviene en todos los procesos de utilización de los glúcidos, tanto aeróbicos (oxidación) como anaeróbicos (glicolisis); por ello es lógico esperar que las alteraciones en el ritmo de utilización de los hidrocarbonados en el organismo animal, se acompañen de variaciones en la concentración de ácido pirúvico de la sangre. En este aspecto debemos mencionar los interesantes trabajos de los autores americanos BUEDING, STEIN y WORTIS, quienes han podido demostrar, que la administración oral de glicosa en los sujetos humanos normales, da lugar a una elevación de la piruvemia, que vuelve a su va-

lógica del ácido pirúvico como intermediario en el metabolismo de los hidratos de carbono. Este cetoácido, en efecto, interviene en todos los procesos de utilización de los glúcidos, tanto aeróbicos (oxidación) como anaeróbicos (glicolisis); por ello es lógico esperar que las alteraciones en el ritmo de utilización de los hidrocarbonados en el organismo animal, se acompañen de variaciones en la concentración de ácido pirúvico de la sangre. En este aspecto debemos mencionar los interesantes trabajos de los autores americanos BUEDING, STEIN y WORTIS, quienes han podido demostrar, que la administración oral de glicosa en los sujetos humanos normales, da lugar a una elevación de la piruvemia, que vuelve a su va-

lor normal al cabo de cierto tiempo. La curva de piruvemia *ex sacharo* así obtenida, ofrece un curso más alto, tardando más en volver a su valor normal, en los individuos que padecen un déficit de vitamina B<sub>1</sub>.

En la presente comunicación nos proponemos dar a conocer las variaciones de la piruvemia que se observan, cuando se administra glicosa por vía oral a los perros normales, comparando estos resultados con los obtenidos en el mismo animal, cuando se provoca una alteración metabólica por ligadura del conducto colédoco.

#### METÓDICA

Como en otros trabajos de esta serie, las técnicas empleadas para la determinación del ácido pirúvico y la glicosa de la sangre han sido las descritas por GRANDE y por SHAFFER y SOMOGYI, respectivamente.

Las experiencias en perros normales se realizaron en animales sometidos a la dieta mixta del Instituto y dejados en ayunas desde 24 horas antes de la experiencia. La glicosa se administró a la dosis de 3 gramos por kilogramo de peso de animal, disolviéndola en 50-100 c. c. de agua y por medio de una sonda gástrica. Las tomas de sangre se practicaron en las venas safena o femoral, efectuando la primera inmediatamente antes de la administración de la glicosa y las demás de media en media hora después de dicha administración, hasta un periodo total de dos horas. La sangre fué tratada con las precauciones descritas en los métodos correspondientes.

Las experiencias en animales ligados de colédoco se realizaron de manera análoga, en perros previamente operados, y dejando transcurrir después de la operación un número de días suficiente para asegurar el restablecimiento del animal y luego de haber confirmado la existencia de ictericia.

#### RESULTADOS

1. *La concentración de ácido pirúvico en la sangre de los perros normales.* — Antes de comenzar las experiencias propiamente dichas hemos estudiado la concentración de ácido pirúvico en la sangre de los perros normales, a cuyo fin realizamos el análisis en muestras de sangre procedentes de buen número de animales. Los valores obtenidos en 26 de ellos (medias de dos o más determinaciones por animal) son reproducidos en la tabla I, en la que pue-

Tabla I. — CONCENTRACIÓN DE ÁCIDO PIRÚVICO EN LA SANGRE VENOSA DE LOS PERROS NORMALES EN REPOSO

Animal	mg. en 100 c. c.	Animal	mg. en 100 c. c.	Animal	mg. en 100 c. c.
T. . .	1,24	Po. . .	0,67	Bit. . .	0,40
Ot. . .	1,59	Sul. . .	1,17	Bla. . .	0,20
Mo. . .	0,82	Yam. . .	0,57	Ra. . .	0,34
Le. . .	1,63	Mit. . .	0,90	Col. . .	0,48
Lo. . .	1,09	Ca. . .	0,90	Rab. . .	0,60
Mi. . .	1,06	Ku. . .	0,82	La. . .	0,52
Co. . .	1,10	B. . .	0,87	P. . .	0,24
Lob. . .	1,05	C. . .	0,75	Can. . .	0,54
Ba. . .	0,63	L. . .	1,56		

Concentración media, 0,83 mg. por 100 c. c.

Desviación standard,  $\pm$  0,397.

Desviación standard de la media,  $\pm$  0,08.

desviación *standard* de  $\pm$  0,39 y una desviación *standard* de la media de  $\pm$  0,08. Las cifras oscilaron entre los valores extremos 1,56 y 0,24.

Las cifras son bastante constantes para el mismo animal de un día para otro, aunque a veces suele observarse que a su llegada al Laboratorio los animales muestran cifras más elevadas que cuando llevan varios días en él sometidos a una dieta adecuada. Por este motivo, sólo fueron empleados en los experimentos animales que llevaban un mínimo de varios días sometidos a la alimentación del Laboratorio.

2. *Diferencia arteriovenosa de ácido pirúvico en los perros normales.* — Con objeto de tener información acerca del origen del ácido pirúvico de la sangre, hemos realizado una serie de determinaciones en animales normales, analizando el contenido de ácido pirúvico en muestras de sangre arterial y venosa, obtenidas simultáneamente. Dichas muestras fueron recogidas en animales en ayunas y sin anestesia, y utilizando la vena y arteria femorales. Los animales habituados permiten realizar estas extracciones de sangre sin ninguna dificultad.

Tabla II. — DIFERENCIAS DE CONCENTRACIÓN DE PIRÚVICO ARTERIOVENOSAS

Perros normales. Cifras en mg. por 100 c. c.

Perro	Sangre arterial	Sangre venosa	Diferencia
Pin. . . . .	0,75	0,95	0,20
Lob. . . . .	0,80	1,20	0,40
Sul. . . . .	0,97	1,17	0,20
Lobi. . . . .	0,76	0,82	0,06
Gor. . . . .	1,20	1,45	0,25
Yam. . . . .	1,10	1,20	0,10
Medias . . . .	0,93	1,13	0,20

La tabla II recoge los valores medios obtenidos en una serie de 6 animales normales. Como se ve, la sangre venosa contiene siempre una mayor cantidad de ácido pirúvico que la arterial, ascendiendo la diferencia, por término medio, a 0,20 miligramos por 100 c. c. Dicha cifra, aunque baja, es significativa dada la exactitud del método empleado.

3. *Curvas de piruvemia "ex sacharo" en perros normales.* — La tabla III recoge los resultados de siete experiencias realizadas sobre perros normales. Las cifras demuestran que la administración oral de

Tabla III. — CURVAS DE PIRÚVICO "EX SACHARO" EN PERROS NORMALES

Cifras en mg. por 100 c. c.

Muestra	Tiempo después glicosa	EXPERIMENTO							Med.
		1	2	3	4	5	6	7	
I . . .	—	0,63	0,90	0,82	0,55	0,86	0,88	0,78	0,77
II . . .	30'	0,70	1,15	0,90	0,60	0,90	0,94	0,70	0,84
III . . .	60'	0,65	1,20	—	0,52	0,85	0,90	0,76	0,81
IV . . .	90'	0,60	—	0,85	0,55	0,80	0,90	0,66	0,75
V . . .	120'	0,60	1,05	0,75	0,60	0,82	0,90	0,66	0,78

de verse que la cifra media de piruvemia en la sangre venosa es de 0,83 mg. por 100 c. c., con una

glicosa produce siempre una elevación de la piruvemia. La elevación, sin embargo, es menos evidente que la que suele observarse en la especie humana y sólo se manifiesta generalmente en la muestra tomada media hora después de administración de la glicosa.

4. *Curvas de piruvemia "ex sacharo" en los animales con ligadura de colédoco.* — Con ánimo de estudiar el comportamiento del metabolismo hidrocarbonado en los perros con ligadura de colédoco, completando así en este aspecto los estudios realizados en este Instituto, hemos llevado a cabo una serie de experiencias en estos animales. Los resultados de cuatro experiencias de este tipo pueden ser observados en la tabla IV. Los valores obtenidos demues-

Tabla IV. — CURVAS DE PIRUVICO "EX SACHARO" EN PERROS CON LIGADURA DE COLÉDOCO  
Cifras en mg. por 100 c. c.

Muestra	Tiempo después glicosa	EXPERIMENTO				
		1	2	3	4	Media
I.	—	0,68	1,80	0,85	1,30	0,98
II.	30'	0,80	1,10	1,45	1,55	1,22
III.	60'	0,85	1,45	1,60	1,70	1,40
IV.	90'	0,65	—	1,80	1,45	1,30
V.	120'	0,65	1,00	1,55	1,25	1,11

tran que los animales ligados de colédoco responden con una elevación más marcada y más prolongada de la piruvemia, a la administración oral de glicosa. El ácido pirúvico, en efecto, muestra una elevación

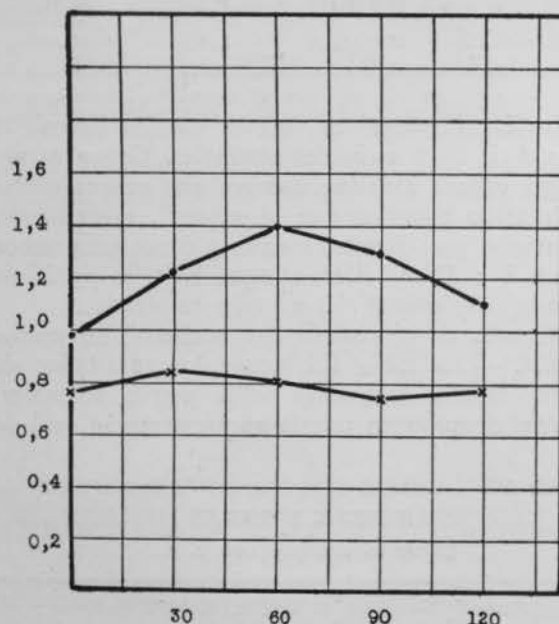


Fig. 1. — Curvas de piruvemia «ex sacharo» en perros normales (curva inferior) y ligados de colédoco (curva superior). Ordenadas, piruvemia en mg. por 100 c. c.; abscisas, tiempo en min.

muy neta en relación con su valor inicial. El ascenso de la piruvemia alcanza su máximo a la hora o incluso a la hora y media de la administración de glicosa.

En la figura 1 representamos gráficamente los re-

sultados de 7 experimentos normales y de los cuatro realizados en animales con ligadura de colédoco. Dicha gráfica demuestra elocuentemente la mayor elevación de la piruvemia que ofrecen estos animales. Nótese también que la piruvemia inicial de los mismos parece ser más elevada que la de los animales normales.

Las experiencias referidas fueron practicadas siempre al cabo de 6-8 días de haber efectuado la operación, por lo que no sabemos si al progresar la le-

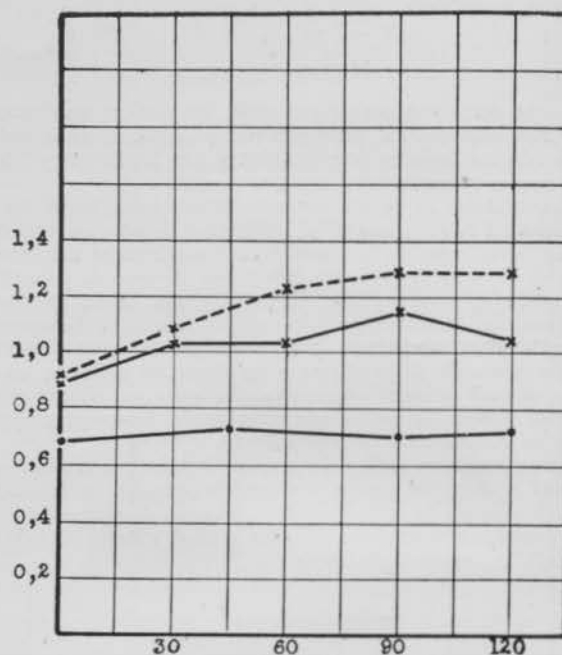


Fig. 2. — Curvas de piruvemia «ex sacharo» en el perro Ku., antes y después de la ligadura del colédoco. Curva inferior, media de 2 experiencias normales; curva media, media de 5 experiencias entre 6 y 15 días de la misma ligadura; curva superior, media de 4 experiencias entre 16 y 32 días de la ligadura. Ordenadas, piruvemia en mg. por 100 c. c.; abscisas, tiempo en min.

sión producida por la ligadura, la curva de piruvemia va haciéndose también más elevada. Esta cuestión ha sido estudiada con resultados muy claros en el perro Ku. Este animal sobrevivió más de un mes a la operación, mostrando todas las alteraciones características de la obstrucción de colédoco y demostrando la autopsia la existencia de un enorme éstasis biliar con extensas lesiones hepáticas. En este animal se practicaron dos experiencias antes de la operación y 9 más después de ésta. Los resultados han sido representados gráficamente en la figura II. En dicha figura se representan los valores medios de los experimentos normales y los obtenidos en las experiencias practicadas después de la ligadura, agrupando éstas en dos grupos: el primero, constituido por 5 experimentos realizados entre los 5 y 15 primeros días consecutivos a la ligadura, y el segundo, por 4 experimentos realizados entre los días 16 y 32 después de la operación. El examen de la figura demuestra muy claramente que la curva de piruvemia alcanza valores más elevados, prolongándose más la elevación en las experiencias más tardías. Cabe pensar, por tanto, que la agravación progresiva de la alteración hepática da lugar a curvas de piruvemia cada vez más altas y con descenso más tardío. Aná-



logos resultados fueron obtenidos en otros dos perros (Ca y Yam).

5. *La curva de glicemia en los animales con ligadura de colédoco.*— En los animales normales la curva de glicemia, que se determinó siempre simultáneamente con la de piruvemia, no ofrece ninguna particularidad digna de mención si se tiene en cuenta la elevada dosis de glicosa administrada; pero en los animales con ligadura de colédoco se observa una curva de tipo "diabético", es decir más elevada y de

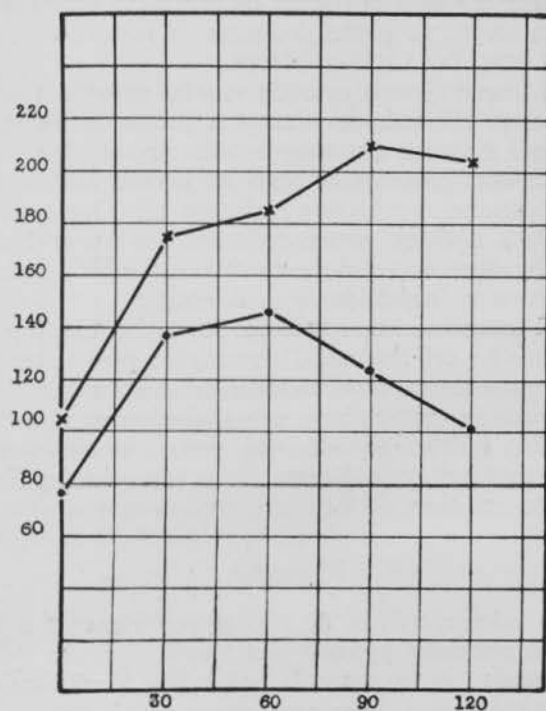


Fig. 3.— Curvas de glicemia en 5 perros antes y después de la ligadura del colédoco (valores medios) 3 gm. de glicosa por Kg. de peso animal. Ordenadas, glicemia en mg. por 100 c. c.; abscisas, tiempo en minutos. Curva inferior, antes de la ligadura; curva superior, después de la ligadura.

descenso mucho más tardío que la normal. Esta curva "diabética" de los animales ligados de colédoco fué ya estudiada por JIMÉNEZ DÍAZ y sus colaboradores, y es otra manifestación más de las alteraciones metabólicas que la ligadura de colédoco origina. En la figura III presentamos los valores medios de las curvas de glicemia observados en 5 animales normales y los que se obtuvieron en estos mismos perros después de la ligadura del colédoco. Una ojeada a las curvas de referencia enseña con toda claridad la enorme alteración que se produce en la regulación glicémica como consecuencia de la ligadura del colédoco.

El trastorno de la regulación glicémica consecutivo a la ligadura del colédoco se va agravando conforme pasa el tiempo, como muestra claramente la figura 4, en la que se recogen las observaciones realizadas con el perro Ku. de manera análoga a como antes se hizo para el pirúvico. Nótese cómo la curva de glicemia correspondiente a los últimos experimentos demuestra una profunda alteración de la capacidad reguladora de la glicemia. También es interesante hacer notar el paralelismo entre estas curvas y las de piruvemia representadas en la figura 2.

## DISCUSIÓN

Los resultados obtenidos hasta el presente nos enseñan que el perro normal sometido a una dieta adecuada mantiene una concentración de pirúvico en su sangre bastante constante dentro de ciertos límites. La diferencia arteriovenosa que hemos observado demuestra a su vez que el pirúvico de la sangre, en estado de reposo, debe originarse, en parte al menos, en la musculatura, confirmando así las observaciones de JOHNSON y EDWARDS, que han mostrado una elevación de la piruvemia después de un ejercicio violento. El lugar de destrucción del pirúvico debe encontrarse, sobre todo, en el hígado y así parecen indicarlo algunos datos que poseemos sobre las diferencias de piruvemia porta-suprahepática.

La administración de glicosa produce, según BUE-DING, STEIN y WORTIS, una movilización de ácido pirúvico, que debe estar relacionada, según estos autores, con la utilización de la glicosa por el organismo; pero es de notar que el fenómeno de los perros normales aparece menos marcado de lo que observan los autores americanos en la especie humana.

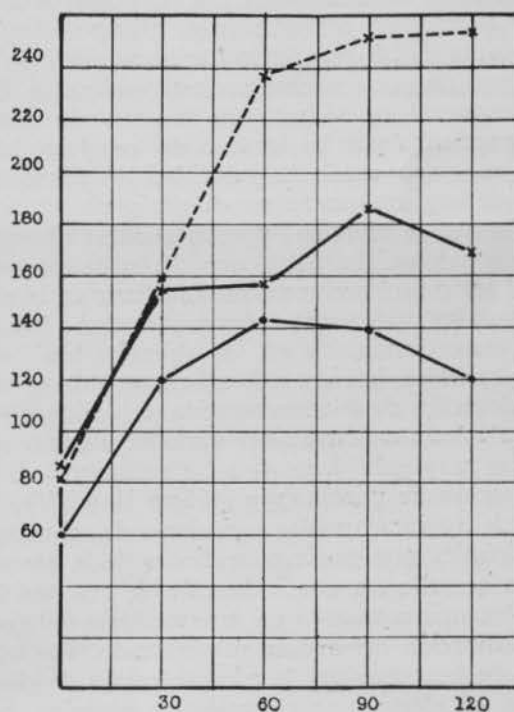


Fig. 4.— Curvas de glicemia en el perro Ku., antes y después de la ligadura; 3 gm. glicosa por Kg. Curva inferior, valores medios de dos experiencias antes ligadura; curva media, valores medios de 5 experiencias entre 6 y 15 días de la ligadura; curva superior, valores medios de 4 experiencias entre 16 y 32 días de la ligadura. Ordenadas, glicemia en mg. por 100 c. c.; abscisas, tiempo en minutos.

El hecho más interesante que se desprende de nuestras observaciones es, sin duda, la alteración en el metabolismo hidrocarbonado ocasionada por la ligadura del colédoco. Es evidente que esta intervención da lugar a una alteración metabólica importante y que los animales con el colédoco ligado padecen una dificultad para utilizar la glicosa administrada, que se va haciendo más grave conforme

pasa el tiempo. La gran elevación de la curva de glicemia indica que la absorción de la glicosa en el aparato digestivo no debe estar alterada. El trastorno parece consistir más bien en una incapacidad del hígado para poner en juego su mecanismo homeostático de regulación de la glicemia y constituye una prueba más de lo erróneo que resulta atribuir a un trastorno del páncreas todas las curvas de glicemia de tipo "diabético". No hay ningún motivo para pensar que en estos animales se desarrolle una alteración de la increción pancreática; a pesar de ser evidente la existencia de una incapacidad del organismo para regular su nivel glicémico. En apariencia los animales con ligadura de colédoco son incapaces de utilizar la glicosa inyectada con la debida rapidez, lo cual quiere decir que dichos animales padecen un trastorno en la oxidación de la glicosa o en el almacenamiento de la misma en forma de glicógeno, o en ambos procesos a la vez. Nuestras experiencias no permiten todavía dilucidar esta cuestión; pero creemos que merecen ser referidos en este lugar los recientes experimentos de SCHUMANN, quien ha podido producir disminución del glicógeno del corazón y la musculatura, por ligadura del colédoco, en ratas. El autor alemán no ha podido poner de manifiesto alteraciones definidas en el glicógeno hepático, a causa de las grandes variaciones individuales y el escaso número de observaciones realizadas. De cualquier forma, es evidente que la alteración metabólica producida por la ligadura del colédoco debe afectar en cierto modo la velocidad de almacenamiento de la glicosa en forma de glicógeno.

Por lo que al pirúvico respecta, nuestras observaciones no parecen fácilmente explicables de momento. Si el ácido pirúvico es un intermediario en la utilización de los hidrocarbonados y ésta, como hemos visto, parece disminuída en los animales con ligadura de colédoco, hubiera sido más razonable no observar elevación de la concentración del ácido pirúvico. La concentración de éste varió en algunas experiencias muy paralelamente a las variaciones de la concentración de glicosa (ver gráficas II y IV), lo que puede significar que las variaciones de concentración glicémica produzcan alteraciones de la piruvemia, sin que ello sea una indicación de que esta última sustancia represente un intermediario obligado en la utilización del azúcar administrado. Por otra parte, cabe pensar en que la administración de glicosa cause, en efecto, una elevación de pirúvico, por ser éste un intermediario normal en la utilización de la misma y que la alteración hepática consistiese justamente en una incapacidad para hacer desaparecer normalmente el ácido pirúvico, con lo cual la acumulación de éste sería a su vez la causa de que la glicosa administrada no continuase metabolizándose. Esta explicación es paralela a la que sostienen BUEIDING, STEIN y WORTIS, para las curvas de glicemia anormales que se observan en los individuos con déficit de vitamina B<sub>1</sub> y que cursan, como es sabido, con una elevación anormal de la piruvemia.

En este orden de ideas sería también posible que la alteración hepática fuese primariamente una incapacidad de metabolizar el ácido pirúvico, por fosforilización insuficiente de la vitamina B<sub>1</sub>, creando así

un cuadro análogo al de esta avitaminosis. No podemos tomar partido todavía por ninguna de estas explicaciones; pero debemos señalar la semejanza que en ciertos aspectos del trastorno metabólico hidrocarbonado, existe entre la avitaminosis B<sub>1</sub> y el cuadro que presentan los animales con ligadura de colédoco.

En apoyo del punto de vista de BUEIDING, STEIN y WORTIS, se hallan las observaciones de LU y NEEDHAM, quienes producen también elevación de la glicemia por administración de piruvato; hecho que, sin embargo, no parece deducirse de las experiencias de FLOCK, BOLLMANN y MANN.

El interés de esta cuestión nos ha movido a ocuparnos de ella más de cerca y en próximas comunicaciones daremos a conocer nuestros resultados.

Por otra parte, es de tener en cuenta que, según observaciones que hemos realizado con OYA y RODRÍGUEZ MIÑÓN, parece deducirse que los animales con ligadura de colédoco muestran también alteraciones en la formación de ácido cítrico.

De momento no es posible, por tanto, explicar el mecanismo del fenómeno observado; pero entendemos que nuestras observaciones demuestran con toda evidencia la existencia de una alteración en el metabolismo hidrocarbonado, que cursa con una elevación anormal de la piruvemia en los animales ligados de colédoco.

## RESUMEN

La administración de glicosa por vía oral a los perros normales produce una ligera elevación de la piruvemia, menos marcada que la que se observa en los sujetos humanos en condiciones semejantes.

Los animales con ligadura experimental de colédoco muestran en idénticas circunstancias una curva de glicemia de tipo "diabético", que se acompaña de una marcada elevación de la piruvemia.

La semejanza entre el cuadro de la ligadura de colédoco y el de la deficiencia de tiamina, en lo que al metabolismo hidrocarbonado se refiere, ha sido puesta de manifiesto, discutiendo al mismo tiempo algunas de las posibles explicaciones del fenómeno en el estado actual de nuestros conocimientos.

## BIBLIOGRAFÍA

- OYA, J. C. DE, y RODRÍGUEZ MIÑÓN, J. L. — *Rev. Clín. Esp.*, 5, 13, 1942.  
 GRANDE COVIÁN, F., y OYA, J. C. DE. — *Rev. Clín. Esp.*, 8, 309, 1943.  
 GRANDE COVIÁN, F.; OYA, J. C. DE, y RODRÍGUEZ MIÑÓN, J. L. — *Rev. Clín. Esp.*, 5, 357, 1942.  
 GRANDE COVIÁN, F. — *Rev. Clín. Esp.*, 4, 265, 1942.  
 BUEIDING, E.; STEIN, M. H., y WORTIS, H. — *Jour. Biol. Chem.*, 140, 697, 1941.  
 SHAFER, P. A., y SOMOGYI, M. — *Jour. Biol. Chem.*, 100, 695, 1933.  
 JIMÉNEZ DÍAZ, C., y CASTRO MENDOZA, H. — (Comunicación verbal.)  
 SCHUMANN, H. — *Klin. Wschr.*, 22, 260, 1943.  
 LU, G. D., y NEEDHAM, D. M. — *Bioch. Jour.*, 33, 1544, 1939.  
 FLOCK, E.; BOLLMANN, J. L., y MANN, F. C. — *Jour. Biol. Chem.*, 125, 49, 1938.

## ZUSAMMENFASSUNG

Die perorale Verabreichung von Glukose an normale Hunde führt zu einer leichten Erhöhung der Brenztraubensäure im Blute; sie ist weniger stark als diejenige, die man bei normalen Menschen unter gleichen Bedingungen vorfindet. Die Tiere mit ex-

perimenteller Choledochusabbindung haben unter gleichen Umständen eine Blutzuckerkurve vom "diabetischen Typ", die mit einer deutlichen Erhöhung der Brenztraubensäure im Blute einhergeht.

Was den Kohlehydratstoffwechsel anbetrifft, so ist die Ähnlichkeit zwischen dem Bild, das bei Choledochusabbindung und bei Thiaminmangel auftritt, bewiesen. Gleichzeitig werden einige Erklärungen des Phänomens unter Heranziehung unserer jetzigen Kenntnisse besprochen.

## RÉSUMÉ

L'administration de glycose par voie buccale dans des chiens normaux produit une légère élévation de la pyruvémie, moins marquée que celle que l'on observe chez des sujets humains dans des conditions analogues.

Les animaux avec ligature expérimentale du colédoque montrent dans les mêmes circonstances une courbe de glycémie de "type diabétique" qui est accompagnée d'une élévation assez marquée de la pyruvémie.

On a mis en évidence la ressemblance qui existe entre le cadre de la ligature du colédoque et celui de la carence de tiamine dans ce qui concerne le métabolisme hydrocarboné; on a discuté en même temps quelques explications possibles du phénomène dans l'état actuel de nos connaissances.

## CALAMBRES MUSCULARES COMO SÍNTOMA CARENCIAL

### II. Relación con la composición de la dieta. Pruebas terapéuticas

J. ROF CARBALLO y F. GRANDE COVIÁN

Instituto de Investigaciones Médicas. Madrid

Director: PROFESOR C. JIMÉNEZ DÍAZ

En un anterior trabajo (véase Rev. Clín. Españ. 9, 308, 1943) hemos expuesto la frecuencia de calambres musculares en el curso de varias encuestas realizadas en el barrio de Vallecas durante el verano y otoño de 1941 y el invierno de 1941-42, estudiando la distribución relativa entre adultos y niños en ambos sexos y su correlación con otros síntomas carenciales: anemia, dolorabilidad de pantorrillas, parestesias, retardo del crecimiento, pérdida de peso, retraso en la talla, etc. Nos ocupábamos en el mismo de nuestros conocimientos actuales sobre la posible fisiopatología de los calambres de distinto origen y se señalaban también las semejanzas clínicas que ofrecían los calambres observados en sujetos con carencias alimenticias con los que se presentan en la hipocalcemia.

En este segundo trabajo nos referiremos a la corre-

lación entre la aparición de calambres y la composición de la dieta y, en especial, al resultado de diversas pruebas terapéuticas, individuales y colectivas, practicadas con objeto de averiguar la naturaleza de este síntoma.

### I. CORRELACIÓN DE LOS CALAMBRES MUSCULARES CON LA COMPOSICIÓN DE LA DIETA

Unas de las ventajas que ofrecía el material estudiado en las encuestas mencionadas era el poder disponer de datos muy fidedignos acerca de la composición de la dieta en las distintas familias sometidas a investigación. Estos datos fueron recogidos durante una semana, con comprobaciones cotidianas, en cada familia, por enfermeras especializadas, que visitaban a distintas horas el domicilio de los sujetos sometidos a la encuesta, pesaban cuidadosamente sus alimentos, teniendo en cuenta las existencias anteriores, pesando también los desechos, todo lo cual era sometido a un detenido cálculo y rectificadas minuciosamente los errores que con suma facilidad se deslizan en esta clase de investigaciones. Para más detalles en cuanto a la técnica seguida en esta parte de la encuesta véase el ya mencionado trabajo de ROBINSON, JANNEY y GRANDE<sup>13</sup>.

Limitándonos a nuestro objeto hemos comparado primeramente la composición media de la dieta en treinta familias en las cuales no había ningún miembro con calambres y la de 32 familias en la que figuraban individuos con calambres. La única forma de obtener datos seguros en encuestas como la realizada es hacer un estudio global de la alimentación de cada familia. Una vez averiguado el consumo familiar se deduce el individual aplicando los coeficientes personales, que en nuestro caso se han calculado según BIGWOOD.

En el cuadro número 1, se expone la composición media de la dieta por unidad de consumo en ambos grupos de familias. Puede verse que las cifras obtenidas son extraordinariamente similares e incluso, como en el caso del calcio, exactamente iguales.

Cuadro núm. 1. — COMPOSICIÓN MEDIA DE LA DIETA POR UNIDAD DE CONSUMO EN FAMILIAS EN QUE FIGURAN SUJETOS CON CALAMBRES Y EN FAMILIAS SIN CALAMBRES

Valores por unidad de consumo	Media de 30 familias sin calambres	Media de 32 familias con calambres
Calorías . . . . .	1.563	1.542
Hidratos de carbono . . . . .	237,2 gms.	239,2 gms.
Grasas . . . . .	35,2 »	33,2 »
Proteínas animales . . . . .	20 »	19,4 »
» vegetales . . . . .	42,7 »	40,7 »
Calcio . . . . .	0,36 »	0,36 »
Fósforo . . . . .	1,3 »	1,3 »
Hierro . . . . .	16,6 mg.	16,0 mg.
Vitamina A . . . . .	4.912 U. I.	4.664 U. I.
» B <sub>1</sub> . . . . .	1,09 mg.	1,16 mg.
» B <sub>2</sub> . . . . .	0,765 mg.	0,600 »
» C . . . . .	65,2 mg.	64,1 »

Sin embargo, esta comparación no era satisfactoria ya que la proporción de sujetos con calambres en muchas de las familias consideradas era demasia-