

Ministerio de Educación
Universidad Nacional de La Plata
Facultad de Ciencias Médicas

Acción de algunos medicamentos
sobre la respiración celular en
el ser humano.

Tesis de Doctorado en Medicina
presentada por

Héctor René Mazzulli

Padrino de Tesis

Prof. adjunto Dr. Román Carlos Garibotto

~ Año 1951 ~

A la memoria
de mi padre

A mi madre

Ministerio de Educación

Universidad Nacional de La Plata

Autoridades:

Rector: Prof. Dr. Luis Irigoyen

Secretario General Interino:

F. Luaces /
Victoriano ~~Quirós~~.

)))----oooo-----)))

Facultad de Ciencias Médicas.

AUTORIDADES

DECANO: Prof. Dr. Pascual B. Cervini

VICEDECANO: Prof. Dr. José E. Morano Brandi

SECRETARIO: Dr. Flavio J. Briasco

PROSECRETARIO: Sr. Rafael G. Rosa

CONSEJO DIRECTIVO:

Prof. Dr. Diego M. Argüello

Prof. Dr. Inicencio F. Canestri

Prof. Dr. Roberto Gandolfo Herrera

Prof. Dr. Hernan D, González

Prof. Dr. Rómulo R. Lambre.

Prof. Dr. Víctor A. E. Bach

Prof. Dr. Rodolfo Rossi

Prof. Dr. Enrique A. Votta

Prof. Dr. Herminio L. Zatti

Universidad Nacional de La Plata

Facultad de Ciencias Médicas

Profesores Honorarios

Dr. Rophile Francisco

Dr. Greco Nicolás V.

Dr. Soto Mario L.

Profesores Titulares

Dr. Argüello Diego M. - Cl. Oftalmológica

" Baladasarre Enrique C. - F. F. y T. Terapéutica

" Bianchi Andrés E. - Anatomía y F. Patológicas

" Caerio José A. - Patología Quirúrgica

" Canestri Inocencio F. - Medicina Operatoria

" Carratalá Rogelio F. - Toxicología

" Carreño Carlos V. - Higiene y M. Social

" Cervini Pascual R. - Cl. Pediatría y Puericultura

" Corazzi Eduardo S. - Patología Médica I a.

" Christmann Federico E. B. - Cl. Quirúrgica II a.

" D'Ovidio Francisco R. E. - P. y Cl. de la Tuberculosis

" Errecart Pedro L. - Cl. Otorrinolaringológicas

" Floriani Carlos - Parasitología

" Gandolfo Herrera Roberto I. - Cl. Ginecológica

" Gascón Alberto - Fisiología y Psicología

" Girardi Valentín G. - Ortopedia y Traumatología

" González Hernán D. - Cl. de E. Infecciosas y P. Tropical

" Irigoyen Luis - Embriología e H. Normal

" Lambre Rómulo R. - Anatomía Ia.

" Loudet Osvaldo - Cl. Psiquiátrica

" Lyonnet Julio H. - Anatomía IIa.

Dr. Maciel Crespo Fidel A. - Semiología y Cl. Propedéutica

" Martínez Diego J. J. - Patología Médica IIa.

" Mazzei Egidio S. - Cl. Médica IIa.

" Montenegro Antonio - Cl. Genitourrológica

" Manso Soto Alberto E. - Microbiología

" Monteverde Vistorio - Cl. Obstétrica

Dr. Obiglio Julio R. A. - Medicina Legal

" Othaz Ernesto L. - Cl. Dermatosifilográfica

" Rivas Carlos I. - Cl. Quirúrgica Ia.

" Rossi Rodolfo - Cl. Médica Ia.

" Sepich Marcelino J. Cl. Neurológica

" Uslenghi José P. - Radiología y Fisioterapia

Universidad Nacional de La Plata

Facultad de Ciencias Médicas

Profesores Adjuntos

- Dr. Aguilar Giraldes De~~lio~~ J. - Cl. P~~edi~~átrica y Puericultura
- " Acevedo Benigno S. - Química Biológica
- " Andrieu Luciano M. - Cl. Médica I~~a~~.
- " Bach Víctor Eduardo A. - Cl. Quirúrgica I~~a~~.
- " Baglietto Luis A. - Medicina Operatoria
- " Baila Mario Raúl - Cl. Médica II~~a~~.
- " Bellingi José - Patología y Cl. de la Tuberculosis
- " Bigatti Alberto - Cl. Dermatosifilográfica
- " Briasco Flavio J. - Cl. Pediatría y Puericultura
- " Calzetta Raúl V. - Semiología y Cl. Propedéutica
- " Carri Enrique L. - Parasitología
- " Cartelli Natalio - Cl. Genitour~~ol~~ógica
- " Castedo César - Cl. Neurológica
- " Castillo Odena Isidro - Ortopedia y Traumatología
- " Ciafardo Roberto - Cl. Psiquiátrica
- " Conti Alcides L. - Cl. Dermatosifilográfica
- " Correa Bustos Horacio - Cl. Oftalmológica
- " Curcio Francisco I. - Cl. Neurológica
- " Chescotta Néstor A. - Anatomía I~~a~~.
- " Dal Lago Héctor - Ortopedia y Traumatología
- " De Lena Rogelio E. A. - Higiene y Medicina Social
- " Dragonetti Arturo R. - Higiene y Medicina Social
- " Dussaut Alejandro - Medicina Operatoria
- " Echave Dionisio - Química Biológica
- " Fernández Audicio Julio César - Cl. G~~enic~~ológica
- " Fuertes Federico - Cl. de E. Infecciosas y P. Tropical

- Dr. Garibotto Román C. - Patología Médica IIa.
- " García Olivera Miguel A. - Medicina Legal
- " Giglio Irma C. de - Cl. Oftalmológica
- Giroto Rodolfo - Cl. Genitourrológica
- " Catusso Guillermo O. - Cl. Neurológica
- Dr. Guixá Héctor Lucio - Cl. Ginecológica
- " *Ingratta Ricardo N.* - Cl. Obstétrica
- " Lascano Eduardo Florencio - Anatomía y F. Patológicas
- " Logascio Juan - Patología Médica Ia.
- " Loza Julio César - Higiene y Medicina Social
- " Lozano Federico S. - Cl. Médica Ia.
- " Mainetti José María - Cl. Quirúrgica Ia.
- " Manguel Mauricio - Cl. Médica IIa.
- " Marini Luis C. - Microbiología
- " Martínez Joaquín D. A. - Semiología y Cl. Propédeutica
- " Natusevich José - Cl. Otorrinolaringológica
- " Meilij Elías - Patología y Cl. de la Tuberculosis
- " Micholini Raúl T. - Cl. Quirúrgica IIa.
- " Morano Brandi José F. - Cl. Pediatría y Puericultura
- " Moreda Julio M. - Radiología y Fisioterapia
- " Nacif Victorio - Radiología y Fisioterapia
- " Naveiro Rodolfo - Patología Quirúrgica
- " Negrete Daniel Hugo - P. y Cl. de la Tuberculosis
- " Pereira Roberto F. - Cl. Oftalmológica
- " Prieto Elías Herberto - Embriología e H. Normal
- " Prini Abel - Cl. Otorrinolaringológica
- " Penín Raúl P. - Cl. Quirúrgica Ia.
- " Polizza Amleto - Medicina Operatoria
- " Ruera Juan - Patología Médica Ia.
- " Sánchez Héctor J. - Patología Quirúrgica

- Dr. Taylor Gorostiaga Diego J. J. - Cl. Ostétrica
- " Torres Manuel M. del C. - Cl. ~~Extra~~ Obstétrica
- " Trinca Saúl E. - Cl. Quirúrgica IIa.
- " Tropeano Antonio - Microbiología
- " Tolosa Emilio - Cl. Otorrinolaringológica
- " Vanni Edmundo O. F. U. - Semiología y Cl. Propedéutica
- " Vázquez Pedro C. - Patología Médica IIa.
- " Votta Enrique A.- Patología Quirúrgica
- " Tau Ramón - Semiología ~~III~~ y Cl. Propedéutica
- " Zabudovich Salomón - Cl. Médica IIa.
- " Zatti Herminio L. M. - Cl. de E. Infecciosas y P. Trop.
- " Barani Luis T. - Dermatológica
- " Dobric Beltrán Leonardo L. - Patol. y Cl; de la Tuber.
- Gorostazu Carlos Mario C. - Anatomía IIa.
- " Imbriano Aldo E. - Fisiología y Psicología
- " Rosselli Julio - Cl. Ped. y Puericultura
- " Schaposnik Fidel - Cl. Médica IIa.
- " Tosi Bruno - Cl. Oftalmológica
-

Indice

	<u>Página</u>
Introducción.....1.....	11
Capítulo I: Método de investigación.....	15
Capítulo II: Experiencias clínicas.....	24
Capítulo III: Interpretación de las experiencias	62
Capítulo IV: Conclusiones.....	78
Bibliografía:.....	81

-----0000-----

INTRODUCCION

El origen de este estudio lo constituyen las investigaciones sobre la acción del ácido succínico en la respiración, realizados en el Instituto de la Academia Nacional de Medicina de Buenos Aires por Campovino y Labourt, bajo el auspicio de Mariano R. Castex, y, por otra parte, el método de examen del proceso de reducción de la ^hoxihemoglobina in vivo, introducido por Vierordt a fines del siglo pasado y ampliamente usado durante estos últimos años por Ray y otros autores en el análisis de varias cuestiones ^{fisiol}~~patol~~ógicas relacionadas con la respiración tisular y por Samuels en el estudio minucioso de la influencia del ciclo sexual sobre dicho fenómeno de reducción.

La reducción de ^hoxihemoglobina se halla vinculada al proceso respiratorio de las células, en este caso, de las células de la piel. Ermödi⁽¹⁹³⁸⁾ ha utilizado este método en siembras de diferentes tipos, en las cuales la disminución de la tensión de oxígeno hasta un determinado valor se traduce por la desaparición del espectro de la oxihemoglobina y la aparición del espectro de la hemoglobina reducida. La desaparición del espectro de la oxihemoglobina indica que todo el oxígeno presente ha sido gastado.

Desde el punto de vista clínico la reducción de la oxihemoglobina in vivo ha sido espectroscópicamente estudiada por Vierordt (1878), Denning (1883), Hénocque (alrededor de 1895), Meyer y Reinhold (1926), Samuels

(1937), Edwards y Dunfley (1939), Ray (1946) y otros autores.

Samuels (1937, 1939) y otros han empleado este método, que puede ser denominado método espectro-reductométrico, para investigar el estado del sistema endocrino. Por ejemplo, la ovulación, la menstruación y el embarazo modifican el tiempo de reducción. El ciclograma, que es una gráfica espectro-reductométrica en función del tiempo utilizada por dicho autor, traduce las variaciones de los niveles hormonales, cosa que estaría en relación con las variaciones de la cantidad de agentes activantes y reguladores de los intercambios gaseosos existentes en la sangre.

Los estudios de Ray (1946) y sus colaboradores han aclarado los factores que influyen sobre el tiempo de reducción y han comprobado que éste traduce la aptitud fisiológica del sujeto.

Si se mide el tiempo de reducción de la oxihemoglobina se observa que dicho tiempo se modifica cuando se interrumpe la respiración. En base a este hecho tres autores norteamericanos, G. B. Ray, J. R. Johnson y L. H. Ray han establecido ^{que} la relación

$$A = \frac{\tau - \tau'}{\tau} \times 100$$

(en la que τ = tiempo de reducción en reposo; y τ' = tiempo de reducción después de interrumpir la respiración), acusa valores que pueden considerarse expresión ^{si vos} de la adaptación fisiológica del individuo a la tarea que ejecuta.

Las numerosas medidas practicadas por estos investigadores han permitido establecer que hay aptitud fisiológica cuando $A \geq 10 \%$, y tanto mejor cuanto mayores su valor, pudiéndose afirmar que si $A \leq 10 \%$ no existe aptitud, siendo tanto peor cuanto menor es A , lo que comprende también el dominio de los valores negativos. Así, por ejemplo, en los marinos se ha encontrado $A = 29,9 \%$, en los estudiantes $14,7 \% \leq A \leq 20,4 \%$ y, en los enfermos, $A = -13,5 \%$.

Hay muchas enfermedades (Cordier y Anselme, (1940) en que los trastornos de las oxidaciones son preponderantes; estos trastornos reflejan una parte de las perturbaciones bioquímicas del sujeto. En ciertas afecciones aparecen trastornos en el aporte de oxígeno o hidrógeno a los tejidos: mal de montañas (apunamiento), mal de los aviadores, esclerosis pulmonares, enfisema pulmonar, caquexias, et. En otros estados clínicos los trastornos provienen de la utilización exagerada o disminuida del oxígeno en la intimidad de los tejidos: enfermedad de Basedow, mixedema, síndrome adipogenital^{so}. El bloqueo local del oxígeno en los mismos tejidos da lugar a alteraciones de la oxidación tisular: enfermedad de Raynaud, esclerodermia, nefrosis lipóidicas, neoplasias malignas.

El tiempo de reducción se modifica francamente si se hace actuar sobre la piel radiaciones caloríficas (Valentinuzzi, 1950). La curva del tiempo de reducción hecha en función de la cantidad de energía aplicada tiene la forma de S , pero la que corresponde a γ_1 acusa acortamiento y la que corresponde a γ_2 presenta alargamiento (Fig. 4)

En una comunicación presentada en las sesiones de de 1950 del Instituto de la Academia Nacional de Medicina de Buenos Aires, fueron expuestos los primeros resultados obtenidos en el estudio de la acción de algunas drogas sobre el proceso de reducción de la oxihemoglobina (Valentinuzzi y Mazzulli, 1950). Si bien originariamente el trabajo se refería al ácido succínico solo, nos pareció interesante extender las investigaciones a otras drogas. En esta tesis daremos a conocer precisamente lo que hemos observado a este respecto.

El método de que nos hemos valido, que será descrito en su capítulo respectivo, además de ser extraordinariamente sencillo y eficaz, tiene el mérito de permitir la investigación directa en el ser humano. Decimos mérito ^{sin} desconocer el enorme valor de la experimentación en animales, porque esta técnica nos conduce a sacar conclusiones de valor terapéutico directo.

Esta tesis ha sido realizada en la Sección Biofísica (Jefe Dr. M. Valentinuzzi) del Instituto de Investigaciones de la Academia Nacional de Medicina de Buenos Aires. Los pacientes sometidos a las pruebas han sido tomados de este mismo Instituto, del Instituto de Maternidad del Ministerio de Trabajo y Previsión Social, del Instituto de Psicopatología del Ministerio de Salud Pública de la Nación y del Policlínico Alvear.

CAPITULO I

Método de investigación

Hay dos maneras de lograr el espectro de la sangre circulante: una consiste en iluminar la piel por reflexión; otra en practicar la ⁿtransiluminación de la piel. En ambos casos se recoge luego el ~~haz~~ de luz en un pequeño espectroscopio.

El procedimiento de reflexión ha sido empleado por Ray (1946) y sus colaboradores; tiene la ventaja de ser aplicable a cualquier región del cuerpo. De hacerlo en la mano, se bloquea la circulación comprimiendo el brazo con un brazalete neumático y se observa consecutivamente el efecto de los diferentes factores que se quiere investigar (calor~~o~~, interrupción de la respiración, etc.).

El procedimiento de transiluminación empleado por Samuels (1939) con el nombre de cicloscopía (al aparato lo llama cicloscopio, todo en virtud de que este autor ha investigado así el ciclo sexual), es el que nosotros hemos adoptado, por lo cual lo describiremos detalladamente.

El cicloscopio es un instrumento con el que se puede reconocer las fases del ciclo genital de la mujer, según las investigaciones realizadas por J. Samuels. Este aparato consiste en un espectroscopio, un apoyo para la mano, una lente de iluminación y una ⁿf~~u~~ente luz (Fig. 1). El espectroscopio, que tiene un prisma de dispersión montado en un tubo interno deslizable sobre otro externo para graduar la nitidez de la imagen, gira y aprieta, mediante un resorte, el tejido a examinar, que generalmente es el



Fig. 1.- Cicloscopio de Samuels.

pliegue interdigital entre el índice y el pulgar, con lo que se interrumpe la circulación en la zona de tejido aprisionado. El modelo usado por nosotros es el distribuido por la casa Lutz, Ferrando y Cía de Buenos Aires. El control del tiempo se hace con un cronómetro de precisión a botón de escape.

Para proceder al examen se enciende la luz y se enfoca con nitidez el espectro continuo, desplazando convenientemente el tubo interno y graduando la iluminación con el diafragma. Se coloca la mano en el soporte, se comprime el pliegue interdigital elegido y se observa, poniendo en marcha el cronómetro. El espectro que se ve es el de ~~la~~^{la} hemoglobina, el cual se caracteriza, como se sabe, por dos bandas de absorción ubicada^s en la zona de los colores verdes y amarillo. Al cabo de un cierto tiempo desaparece este espectro y se constituye el espectro de la hemoglobina, es decir, se presenta una sola banda de absorción. Este espectro no ~~es estable~~^{es}, pues desaparece y ~~se~~ se reproduce el precedente, continuándose se este fenómeno de oscilaciones durante un cierto intervalo, hasta que, por fin, el espectro de la hemoglobina se hace permanente. Medimos el tiempo que tardan en aparecer las oscilaciones y lo llamamos τ_1 , así como el tiempo que tarda en estabilizarse el espectro de una sola banda y lo llamamos τ_2 .

Al cicloscopio se le puede aceptar una máquina fotográfica y obtener fotografías seriadas de ~~en~~ los espectros (Fig. 2 y 3).

El método empleado por nosotros en la determinación

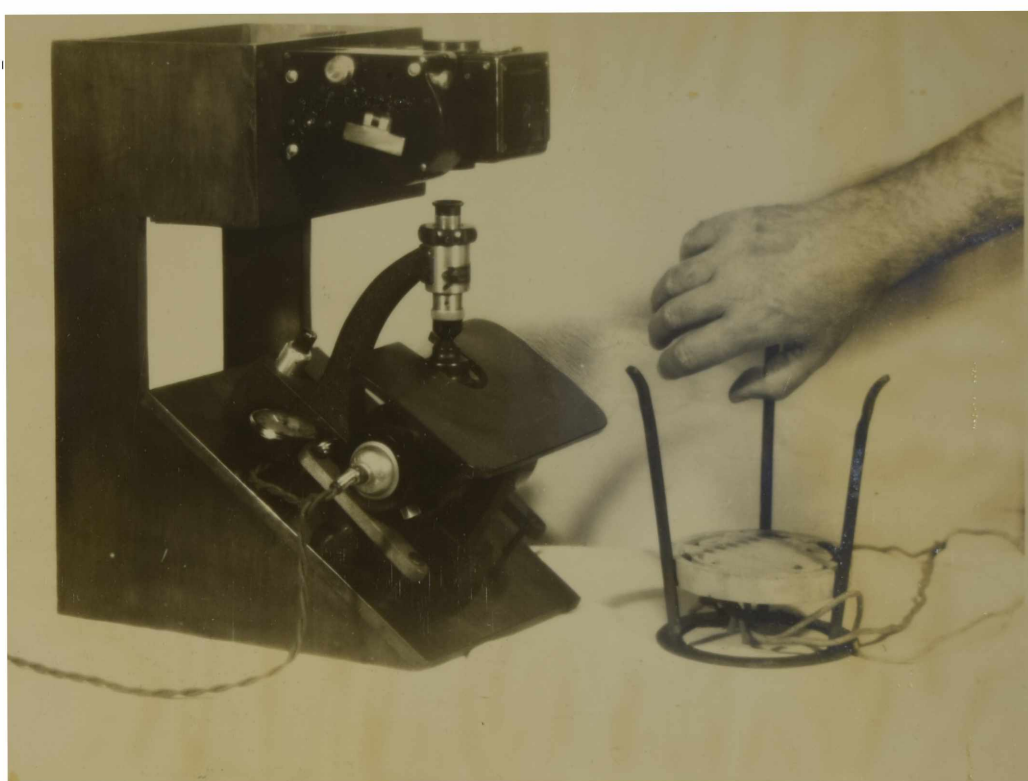


Fig. 2.- Equipo para registro fotográfico con el
cicloscopio.

del tiempo de reducción de la oxihemoglobina antes y después de la incorporación de una sustancia medicamentosa es el siguiente: acostado el sujeto en posición decúbito dorsal, esperamos unos minutos antes de comenzar la experiencia, a fin de evitar que el estado emotivo, la agitación, etc., puedan influir sobre los resultados obtenidos. En seguida colocamos una mano sobre el apoyo del aparato y procedemos según la técnica ya descripta. Tomamos tres o cuatro medidas en reposo, es decir, esperamos que los valores de τ_1 y τ_2 sean más o menos estables, con lo que hemos realizado la primera parte de nuestra experiencia; luego procedemos a inyectar por vía endovenosa o intramuscular la sustancia a investigar¹/de inmediato, ^otomamos nuevamente los tiempos τ_1 y τ_2 , realizando mediciones cada tres, cuatro o cinco minutos de descanso entre una y otra medición, hasta que los valores se normalicen, con lo que la investigación ha terminado. Los valores obtenidos con el cronómetro son anotados en una planilla. Con dichos valores se dibuja las gráficas correspondientes a cada sustancia (véase Capítulo II).

Para establecer un criterio propio y corroborar o rectificar los datos de otros autores, hemos procedido a medir en forma seriada el tiempo que tardan en producirse las desapariciones y reapariciones del espectro de la oxihemoglobina (tiempo τ_1) y el tiempo de producción del borramiento definitivo (tiempo τ_2). Como ejemplo damos la siguiente colección de valores:



Fig. 3.- Fotografía seriada de espectros obtenida con el dispositivo de la figura 2. Se observa la alternancia de los espectros de la oxihemoglobina y la hemoglobina.

<u>Observaciones</u>	<u>Tiempo</u>	<u>Tiempo</u>
Nº 1	60	120
2	80	120
3	55	150
4	70	130
5	60	180
6	50	90
7	50	90
8	65	90
9	50	120
10	60	150
11	40	110
12	75	150
13	55	90
14	35	80
15	40	80
Promedios:	50 seg	117 seg.

Como hemos dicho, en los primeros momentos se observa el fenómeno de reaparición del espectro de la oxihemoglobina. Samuels sostiene que este hecho se debe a la formación de metahemoglobina; se funda en algo que nosotros no hemos observado, o sea, en que las dos bandas espectrales aparecen corridas a la izquierda y en que la banda clara es más estrecha. No compartimos esta opinión, si no que aceptamos que se trata siempre de oxihemoglobina. Se reconstituye la oxihemoglobina probablemente porque la hemoglobina recién formada vuelve a fijar oxígeno todavía no consumido por las células. Si fuera metahemoglobina, debería observarse una tercera banda de absorción hacia la

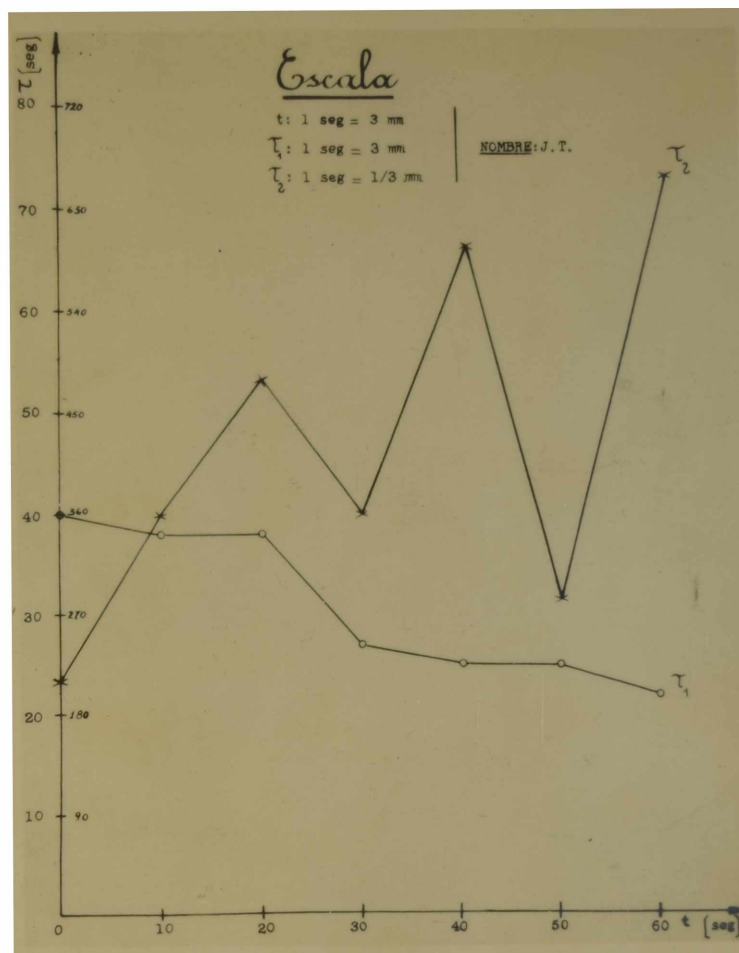


Fig. 4.- Efecto espectro-reductométrico de las radiaciones caloríficas. Sometida la piel a una fuente de calor radiante, los tiempos τ_1 y τ_2 se modifican en sentido opuesto a medida que se incrementa el tiempo de exposición (Valentinuzzi, 1950).

izquierda de las bandas que se presentan tanto en el caso de la oxihemoglobina como en el de la metahemoglobina. Referidas a las rayas de Fraunhofer, para la metahemoglobina hay una banda entre C y D y dos entre D y E , para la oxihemoglobina, únicamente se presentan estas dos últimas (Valentinuzzi, 1950).

Capítulo II

Experiencias Clínicas.

Con el método expuesto en el Capítulo I hemos estudiado el efecto sobre el tiempo de reducción de la oxihemoglobina de las siguientes sustancias: agua bi-distilada, cloruro de sodio, glucosa, hiposulfito de sodio, ácido succínico, acetilcolina, ácido ascórbico, efetonina, vitamina B_1 , vitamina B_2 , pantenol, sulfato de magnesio, clorhidrato de morfina, sulfato neutro de atropina, pentotal sódico, luminal, insulina, glucono-galacto-gluconato de calcio y flogolisin.

Hemos hecho experiencias administrando algunas veces estas sustancias por separado, otras veces sucesivamente y, por fin, a veces simultáneamente. Algunas pruebas han sido hechas eligiendo el sujeto, la droga, la dosis y la vía; estas condiciones, en otras, han estado supeditadas al azar de la clínica (casos ambulantes, casos de sala de cirugía, etc.). Esto resta, contra nuestros propósitos, sistematización a la base de nuestro trabajo y pureza a sus conclusiones.

A continuación nos referimos particularmente a cada una de dichas sustancias:

a) Agua bidestilada. La inyección de 5 cm³ de agua bidestilada por vía endovenosa no modifica el tiempo de reducción de la oxihemoglobina (Tabla I, N° 1 fig. 5).

b) Cloruro de sodio. La inyección endovenosa de 5 cm³ de solución isotónica de cloruro de sodio no modifica el tiempo de reducción. Si se da esta substan-

cia en solución concentrada (20 %) juntamente con glucosa al (30 %) el efecto espectro-reductométrico es evidente (Tabla I, N° 2 y 3, fig. 6 y 7).

c) Glucosa. La inyección endovenosa de 5 cm³ de solución isotónica de glucosa parece que no modifica el tiempo de reducción. Si se administra esta sustancia en solución hipertónica (30 %) juntamente con cloruro de sodio también en solución concentrada (20 %) se obtiene un evidente acortamiento de τ (Tabla I, N° 4 y 5, fig. 8 y 9).

d) Hiposulfito de sodio. La inyección endovenosa de 5 cm³ de hiposulfito de sodio al 15 % acorta el tiempo de reducción. El efecto es evidente en los tiempos τ_1 , τ_2 y τ_3 (Tabla I, N° 6, fig. 10).

e) Acido succínico. Para estas experiencias hemos usado el producto Asuccin de la casa Ocefa. La inyección endovenosa de 0,01 g, 0,03 g y 0,05 g produce un acortamiento de los tiempos τ_1 y τ_2 (Tabla I, N° 1, 2, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 y 14, fig. 5, 6, 11, 12, 13, 14 y 15).

f) Acetilcolina. La inyección endovenosa de 0,20 g, de acetilcolina Roche produce un acortamiento del tiempo τ_1 (Tabla I, N° 15).

g) Acido ascórbico. Hemos usado el producto Redoxon Forte de la casa Roche, el cual tiene ~~la siguiente~~ la siguiente composición:

Acido ascórbico 0,50 g
Hidrato de sodio 0,11 g
Agua destilada 5 cm³

La administración endovenosa de 0,50 g de vitamina C produce un acortamiento de τ_1 y τ_2 (Tabla I, n°s 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22 y 23, fig. 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22 y 23).

h) Efetonina. Hemos administrado efetonina por vía intramuscular después de haber dado por vía bucal 0,10 g de luminal y también por ~~la~~ vía intramuscular 0,001 gr de sulfato neutro de atropina con 0,25 g de cafeína, 0,01 g de clorhidrato de morfina y 0,20 g de sulfato de magnesio. No se ha observado ningún efecto (Tabla I, n° 24).

i) Vitamina B₁. Hemos empleado Benerva Roche cuya fórmula es:

Vitamina B₁ 0,050 g

Cloruro de sodio 0,0009 g

Agua destilada c.s. p. 1 cm³

La inyección endovenosa de 100 miligramas de tiamina acorta los tiempos τ_1 y τ_2 . (Tabla I, n°s 25 y 26, fig. 24 y 25).

j) Vitamina B₂. Hemos usado la Beflavina Roche cuya fórmula es la siguiente:

Lactoflavina 0,005 g

Orimetoxibenzoato de sodio 0,080 g

Bifosfato de sodio 0,005 g

Agua destilada c.s.p. 1 cm³

La inyección intramuscular de esta sustancia carece de efecto sobre el tiempo de reducción (Tabla I, n°s 27 y 28).

k) Pantenol. El pantenol (ácido pantoténico) ha sido dado en forma de Bepanten Fuerte Roche, del cual cada

ampolla de 1 cm³ contiene 100 miligramos⁶ de pantenol en solución acuosa. Su^u administración endovenosa acorta el tiempo de reducción de la oxihemoglobina. (Tabla I, N° 29, fig. 26).

1) Sulfato de magnesio. Es^{ta} ~~la~~ substancia se ha dado en forma de Magnesol Histol cuya fórmula es:

Sulfato de magnesio 0,75 g

Clorhidrato de para-amino-benzoil-dietil-amino-
etanol 0,02 g

Agua destilada 5 ~~ml~~^{cm³}.

La inyección endovenosa de una ampolla de este producto nos ha dado un ligero aumento de τ_1 (Tabla I, N° 30).

11) Clorhidrato de morfina. Esta substancia dada juntamente con el sulfato neutro de atropina por vía intramuscular no modifica el tiempo de reducción (Tabla I, N° 24, 31 y 32). Tampoco influye la cafeína (Tabla I, N° 24).

m) Sulfato neutro de atropina. Esta substancia dada juntamente con el clorhidrato de morfina por vía intramuscular no modifica el tiempo de reducción (Tabla I, N° 31 y 32).

n) Pentotal sódico. El pentotal sódico dado por vía endovenosa a razón de 2, 5 a 3 cm³ de solución al 5 % produce alargamiento de los dos tiempos τ (Tabla I, N° 33, 34, 35 y 36, fig. 27, 28 y 29).

ñ) Luminal. Esta droga dada por vía bucal a razón de 0,10 g no produce ningún efecto. (Tabla I, N° 24).

o) Insulina. Dada esta substancia por ^{vía} intramuscu-

lar en forma de insulina-~~ina~~-protamina a razón de 20 U_e no nos ha dado ningún efecto sobre la reducción de la ^{oxi}/~~hemoglobina~~ (Tabla I, N^o 37).

p) Glucono-galacto-gluconato de calcio. La preparación usada ha sido el Calcium Sandoz cuya fórmula es la siguiente:

Glucon^o-galacto-gluconato de calcio 0,1375 g
(que corresponde a 0,1 g de gluconato de calcio)
Agua destilada hasta 1 cm³

No hemos podido observar el efecto aislado de este medicamento porque siempre se lo administró con ácido ascórbico (Tabla I, N^{os} 22 y 23, fig. 22 y 23).

q) Flogolisin. La fórmula de este preparado es la siguiente:

Vitamina B₁ cristalizada 5 mg_e
Fenildimetilpirazolometilaminometansulfonato de sodio 0,40 g
Fenilquinolincarbonato de hexametilentetramina 0,75 g_e

Hexametilentetramina 0,75 g

Agua bidestilada 10 cm³

Por vía endovenosa da un evidente acortamiento de γ (Tabla I, N^o 38, fig. 30).

Terminaremos este capítulo dejando constancia de la fuerte disminución de γ_1 y γ_2 después de aplicar electrochoque, habiendo dado o no antes^s pentotal sódico. (Tabla I, N^o 39, fig. 31)/

Nombre del sujeto	Substancia Inyectada	VALORES												Observaciones
M.G.V.	Acido succinico	t: 10h 45 -	- 10h 29 -	10h 32 -	10h 35 -	10h 40								fig. 1
		τ_1 : 25	- 20	- 25	- 30	- 25								
		τ_2 : 200	- 135	- 120	- 160	- 185								
M.G.V.	Acido Succinico	t: 10h 03 -	10h 08 -	10h 13 -	10h 19 -	10h 22 -	10h 24 -	10h 32 -	10h 37					fig. 1
		τ_1 : 23	- 25	- 20	- 15	- 15	- 15	- 25	- 25					
		τ_2 : 180	- 200	- 200	- 180	- 200	- 190	- 180	- 190					
H.R.M.	Acido succinico	t: 11h 13 -	- 11h 20 -	11h 23 -	11h 26 -	11h 30								fig. 1
		τ_1 : 20	- 10	- 8	- 20	- 20								
		τ_2 : 80	- 60	- 65	- 90	- 120								
M.V	Acido Succinico	t: 11h 29 -	11h 38 -	11h 39 -	11h 42 -	11h 45 -	11h 48 -	11h 53 -	11h 56					fig. 1
		τ_1 : 20	- 20	- 15	- 10	- 15	- 15	- 14	- 22					
		τ_2 : 120	- 130	- 40	- 45	- 65	- 80	- 125	- 130					
M.V.	Acido succinico	t: 10h 49 -	10h 52 -	10h 55 -	10h 58 -	11h 01 -	11h 04 -	11h 07 -	11h 12 -	11h 14 -	11h 22			fig. 1
		τ_1 : 20	- 20	- 20	- 20	- 15	- 10	- 10	- 15	- 15	- 14			
		τ_2 : 140	- 140	- 85	- 150	- 105	- 100	- 85	- 120	- 90	- 140			
M.V.	Acido Succinico	t: 10h 05 -	10h 12 -	10h 15 -	10h 18 -	10h 21 -	10h 24 -	10h 30 -	10h 35					fig. 1
		τ_1 : 80	- 42	- 45	- 42	- 45	- 44	- 20	- 20					
		τ_2 : 120	- 45	- 50	- 52	- 54	- 50	- 105	- 90					
A.S.F.	Acido Succinico	t: 11h 04 -	- 11h 10 -	11h 14 -	11h 21 -	11h 24 -	11h 27 -	11h 32						fig. 1
		τ_1 : 25	- 25	- 30	- 40	- 40	- 25	- 25	- 25					

Nombre del Ejemplar	Substancia Investigada	VALORES										Observaciones
M.A.B.	Acetilcolina	t: 14h 50 - 14h 52 -	- 17h 55 - 18h 12 - 18h 15 - 18h 17									—
		τ_1 : 10 - 10	- 4 - 4	- 4 - 10								
		τ_2 : 55 - 55	- 60 - 60	- 60 - 60								
H.R.M.	Acido ascorbico	t: 9h 44 - 9h 59 - 10h 02 - 10h 05 - 10h 08 - 10h 13 - 10h 16										Fig. 1
		τ_1 : 20 - 10	- 15 - 25	- 20 - 20								
		τ_2 : 110 - 40	- 90 - 140	- 140 - 140								
O.M.V. de E.	Acido ascorbico	t: 9h 35 - 9h 37 - 9h 43 - 9h 45 - 9h 52 - 9h 55 - 10h 01 - 10h 05 - 10h 08 - 10h 11										fig. 1
		τ_1 : 16 - 20	- 15 - 15	- 15 - 15								
		τ_2 : 90 - 90	- 55 - 40	- 60 - 40	- 50 - 50	- 60 - 60	- 70 - 70					
H.R.M.	Acido ascorbico	t: 10h 51 - 10h 53 - 10h 56 - 10h 59 - 11h 02 - 11h 04 - 11h 14 - 11h 17 - 11h 20 - 11h 25										Fig. 1
		τ_1 : 10 - 20	- 20 - 20	- 10 - 10	- 10 - 10	- 12 - 12	- 25 - 25	- 25 - 25				
		τ_2 : 40 - 60	- 40 - 40	- 40 - 40	- 65 - 40	- 40 - 40	- 70 - 70	- 80 - 80				
H.R.M.	Acido ascorbico	t: 10h 02 - 11h 08 - 11h 13 - 11h 15 - 11h 18 - 11h 20 - 11h 25 - 11h 30 - 11h 32 - 11h 35 - 11h 38 - 11h 41 - 11h 44 - 11h 54 - 11h 56 - 12h 00 - 12h 05										Fig. 1
		τ_1 : 20 - 30	- 30 - 30	- 10 - 10	- 15 - 15	- 15 - 15	- 15 - 15	- 15 - 15	- 15 - 15	- 15 - 15	- 20 - 20	
		τ_2 : 80 - 120	- 90 - 90	- 40 - 40	- 60 - 60	- 100 - 40	- 60 - 40	- 40 - 40	- 60 - 40	- 40 - 40	- 80 - 80	
M.G.V.	Acido ascorbico	t: 9h 55 - 10h 00 - 10h 05 - 10h 12 - 10h 16 - 10h 21 - 10h 26 - 10h 33 - 10h 40										fig. 2
		τ_1 : 25 - 20	- 25 - 25	- 15 - 15	- 10 - 15	- 15 - 15	- 25 - 25					
		τ_2 : > 200 - > 200	> 200 - > 200	> 200 - > 200	> 200 - > 200	> 200 - > 200	> 200 - > 200					
J.O.	Acido ascorbico	t: 11h 20 - 11h 22 - 11h 30 - 11h 32 - 11h 42 - 11h 45 - 11h 49 - 11h 51 - 11h 55										fig. 2
		τ_1 : 15 - 15	- 15 - 15	- 5 - 5	- 4 - 4	- 10 - 10	- 15 - 15	- 15 - 15	- 15 - 15	- 15 - 15	- 15 - 15	

		VALORES												
Nombre del sujeto	Substancia Inyectada	t:	10h 15	10h 23	10h 25	10h 39	10h 41	10h 43	10h 46	10h 50	10h 53			fig.
R.R.	Acido ascorbico Calcium	τ_1	12	- 10	- 12	5	5	7	- 10	- 10	- 15			fig. 2
		τ_2	45	- 60	- 40	40	45	40	- 35	- 40	- 65			
		t:	10h 34	10h 41	10h 45	10h 47	10h 52	10h 56	11h 00	11h 05				
H.R.M.	Acido ascorbico Calcium.	τ_1	15	- 15	- 20	30	15	15	25	15			fig. 2	
		τ_2	45	- 40	- 120	110	60	40	40	40				
		t:	7h 34	7h 41	7h 45	8h 00	8h 15	8h 25	8h 30	8h 35	8h 40	8h 45	8h 50	9h 00
S.B.	Luminal Morfina Atropina Cafeina Efedrina	τ_1	7	- 4	- 8	8	8	8	10	8	10	10	10	10
		τ_2	60	- 50	- 50	60	60	60	60	60	60	65	60	45
		t:	10h 28	10h 30	10h 36	10h 38	10h 45	10h 47	10h 50	10h 53	10h 56	11h 00	11h 04	11h 06
H.R.M.	Vitamina B ₁	τ_1	15	- 20	- 20	20	15	8	12	15	10	15	20	15
		τ_2	40	- 45	- 65	40	60	80	45	40	80	80	45	80
		t:	10h 34	10h 37	10h 40	10h 45	10h 48	10h 51	10h 54					
H.R.M.	Vitamina B ₁	τ_1	20	- 25	- 25	10	20	25	20					
		τ_2	60	- 120	- 120	60	80	90	90					
		t:	10h 55	11h 00	11h 03	11h 12	11h 22	11h 32	11h 37	11h 42	11h 47	11h 52		
J.D.	Vitamina B ₂	τ_1	8	- 10	- 10	10	10	8	8	8	8	8	8	8
		τ_2	105	- 105	- 100	105	80	95	90	90	40	40	100	100
		t:	10h 25	10h 28	10h 32	10h 43	10h 53	11h 00	11h 05	11h 10	11h 15	11h 20		
J.D.	Vitamina B	τ_1	8	- 10	- 10	8	8	8	8	8	10	10	10	10
		τ_2	100	- 100	- 100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
		t:	10h 25	10h 28	10h 32	10h 43	10h 53	11h 00	11h 05	11h 10	11h 15	11h 20		

Nombre del Sujeto		Substancia Inyectada	VALORES												Observaciones
S. A.		Sol. de benz. total solid. coal 5%. Electrochoque.	t:	-15h 45	-15h 48	-15h 20	-15h 24	-15h 33	-15h 39	-15h 44	-15h 49				fig. 2
			τ_1 :	10	10	10	25	10	4	5	10				
			τ_2 :	80	90	80	120	90	50	40	80				
A. B. B.		Profamina line. insul. lin.	t:	8h 02	8h 07	8h 10	8h 17	8h 23	8h 35	8h 40	8h 45	9h 00	9h 02	9h 10	—
			τ_1 :	5	5	4	5	7	7	8	8	8	8	7	
			τ_2 :	85	40	40	35	30	40	50	40	40	40	40	
H. R. M.		Flogolisin B	t:	10h 02	10h 05	10h 10	10h 17	10h 20	10h 23	10h 26	10h 30				fig. 3
			τ_1 :	30	40	50	25	35	25	40	40				
			τ_2 :	100	120	130	80	90	90	100	100				
R. R.		Electro. choque	t:	16h 00	16h 03	16h 06	16h 15	16h 18	16h 21	16h 23					fig. 3
			τ_1 :	12	10	12	0	0	5	5					
			τ_2 :	120	110	110	0	0	60	60	60				

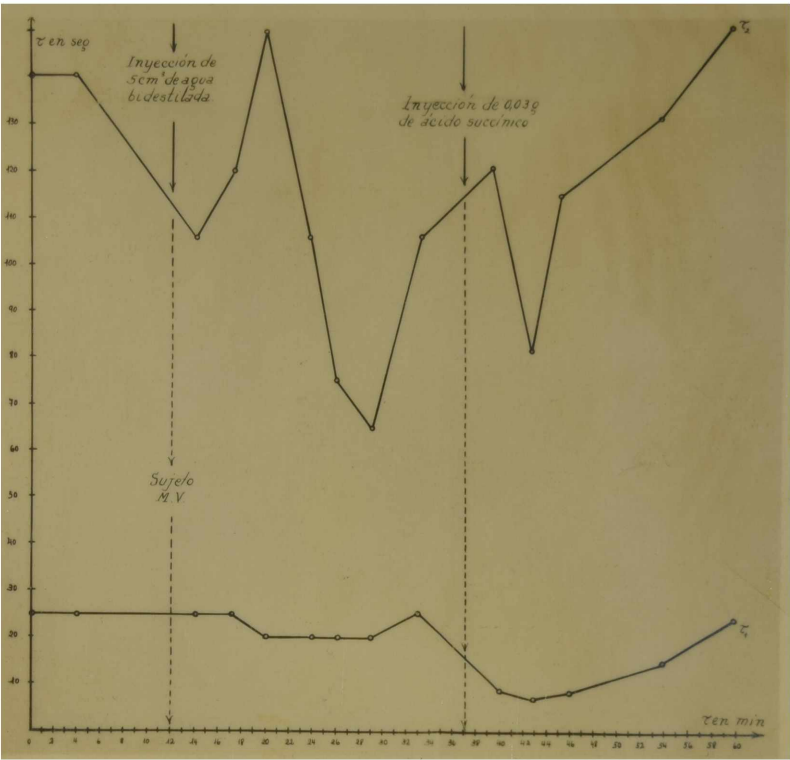


Fig. 5.-

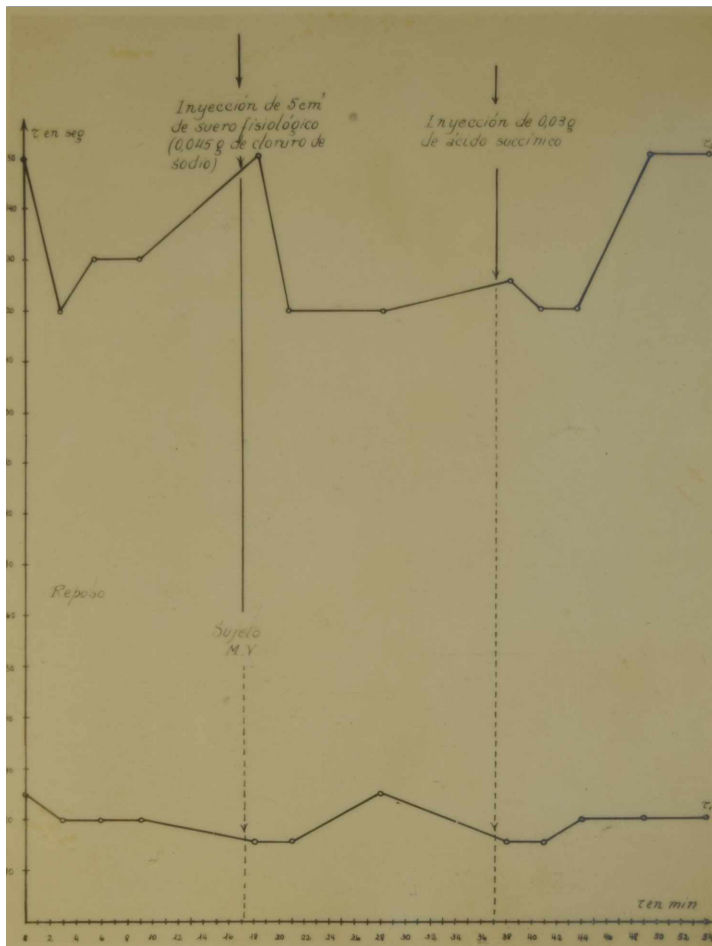


Fig. 6.-

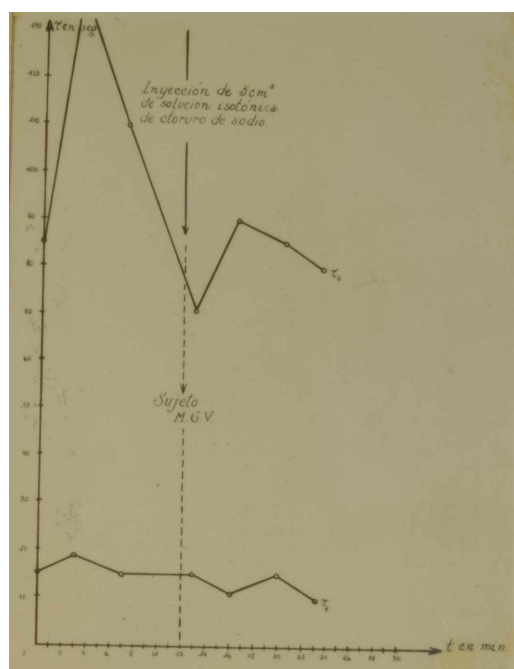


Fig. 7.-

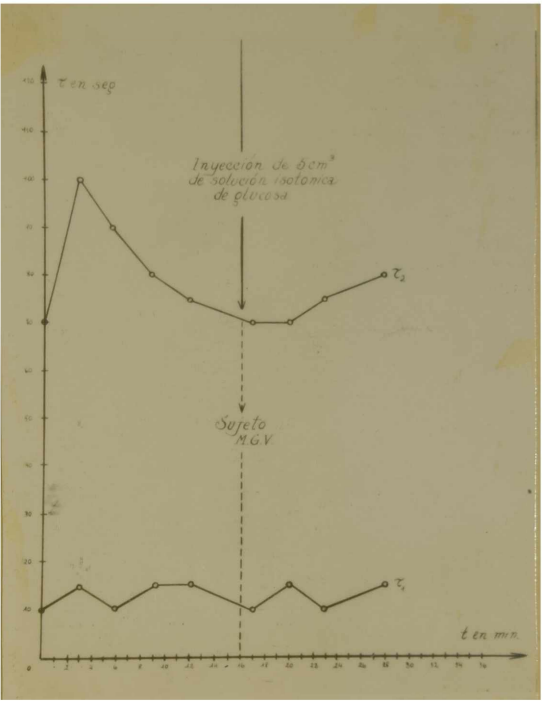


Fig. 8.-

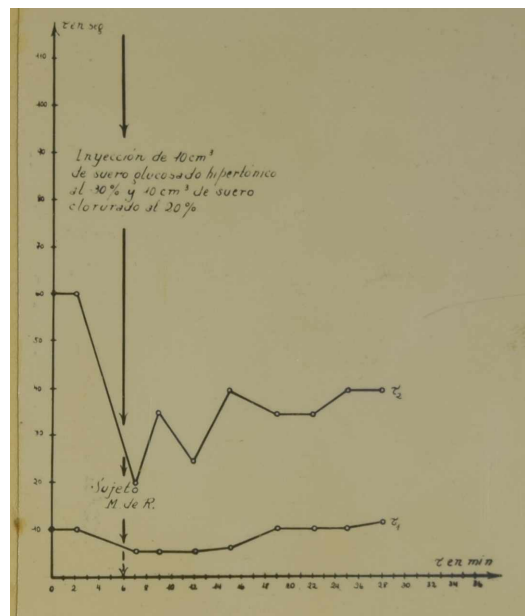


Fig. 9.-

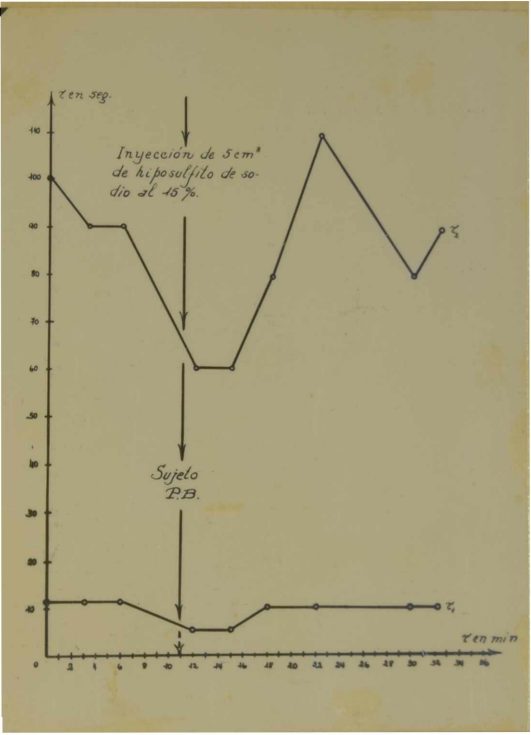


Fig. 10.-

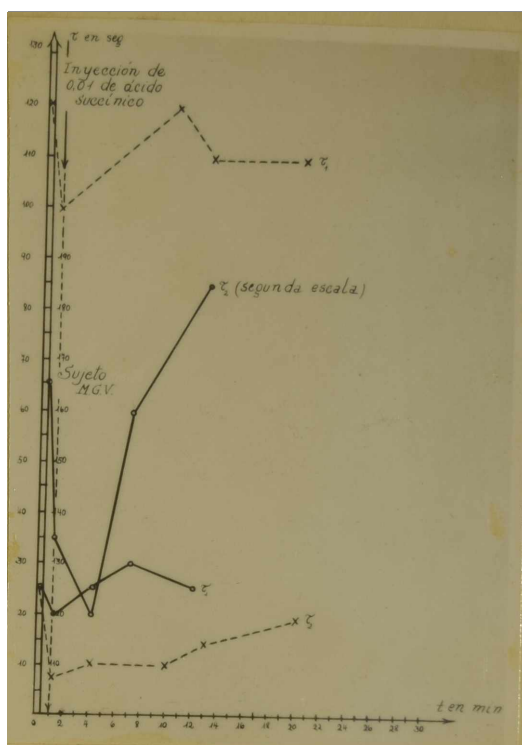


Fig. 11.-

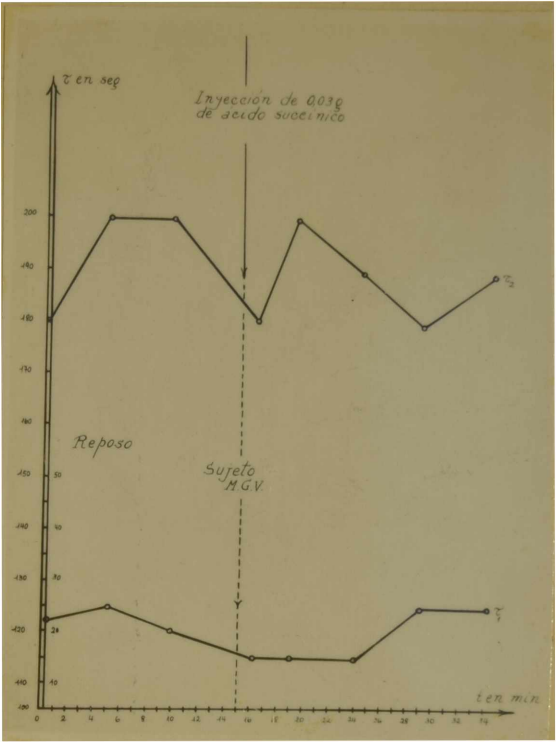


Fig. 12.-

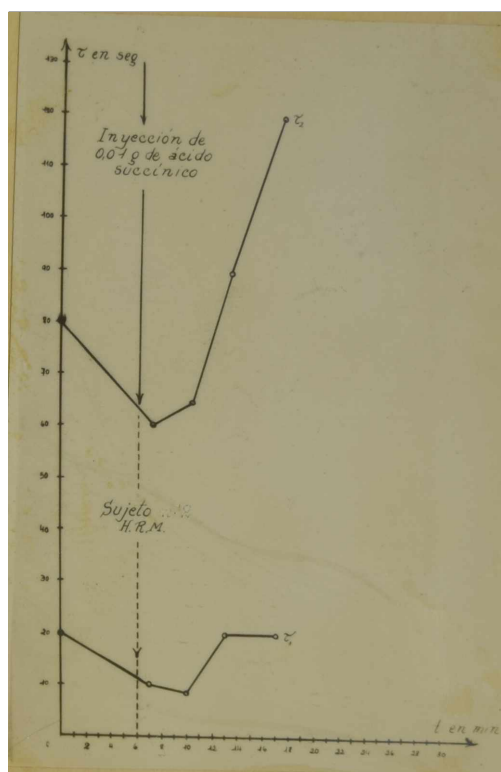


Fig. 13.-

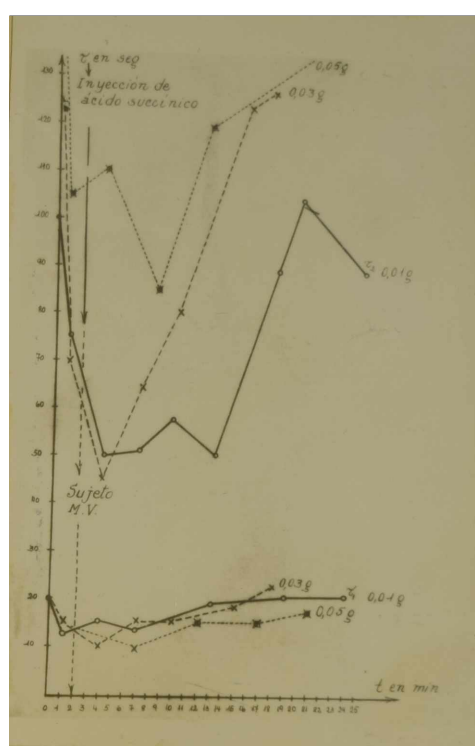


Fig. 14.-

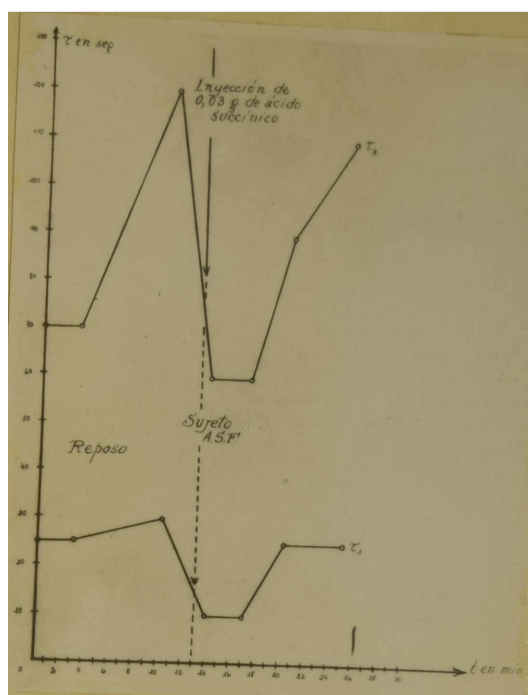


Fig. 15.-

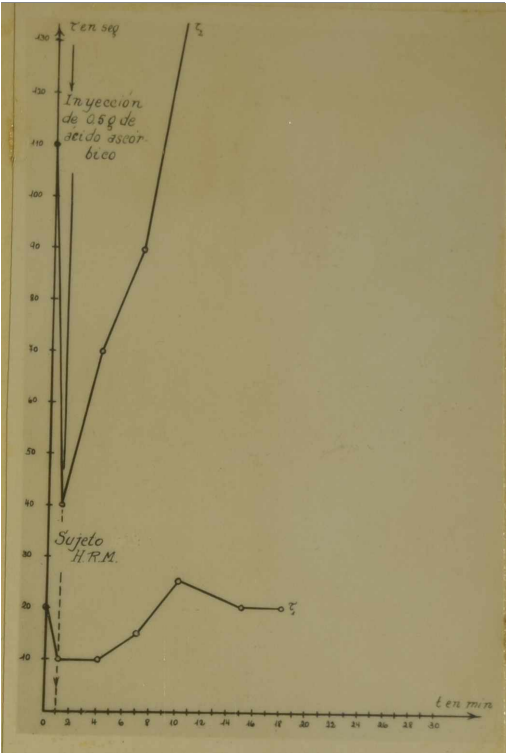


Fig. 16.-

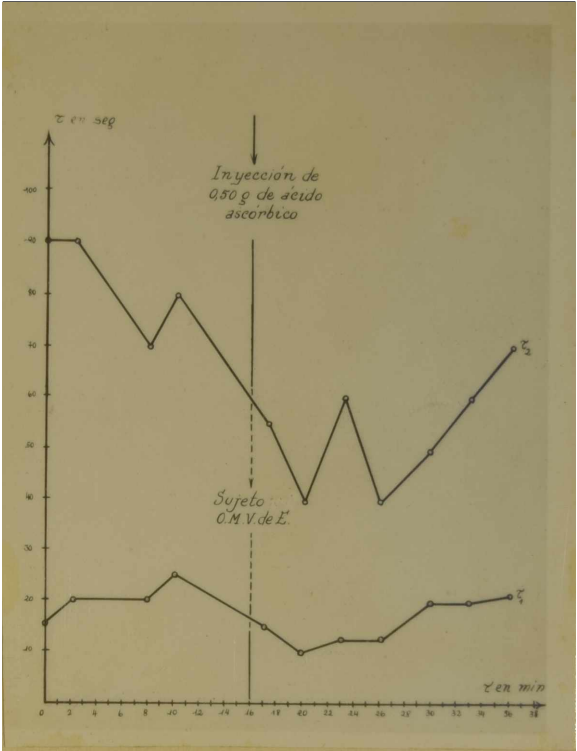


Fig. 17.-

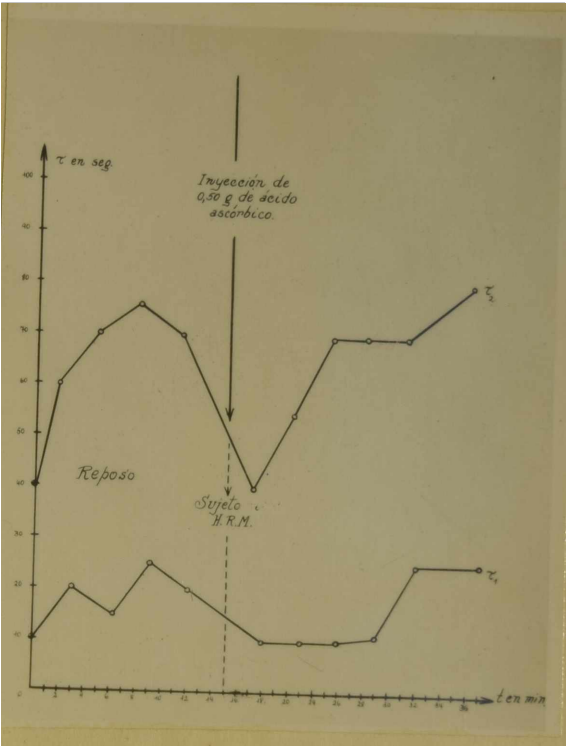


Fig. 18.-

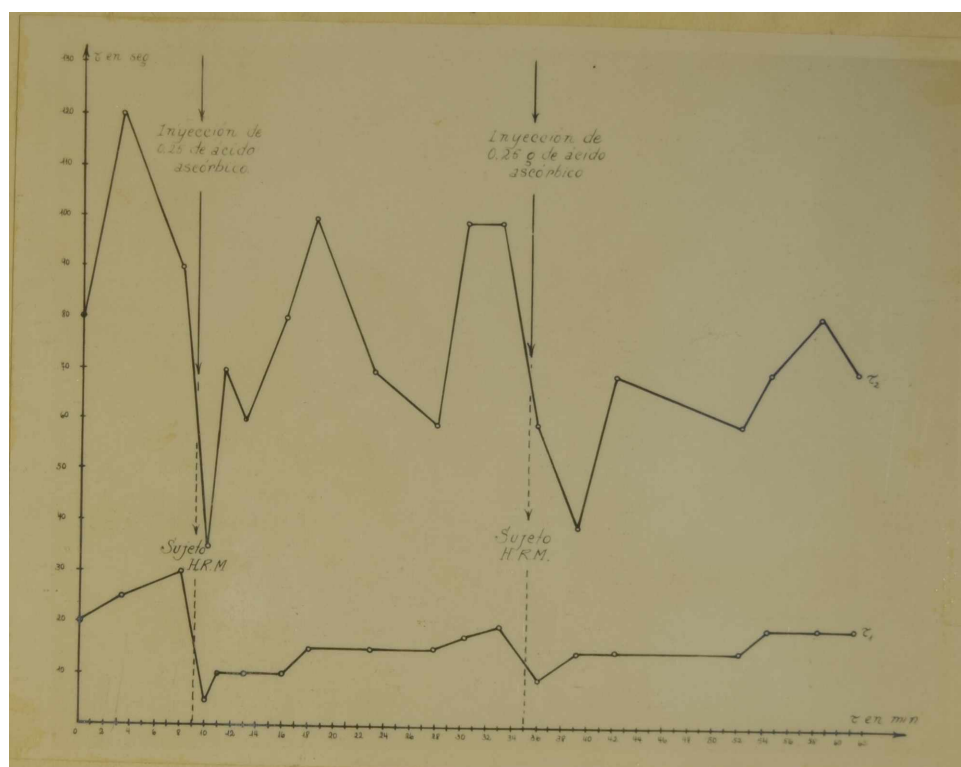


Fig. 19.-

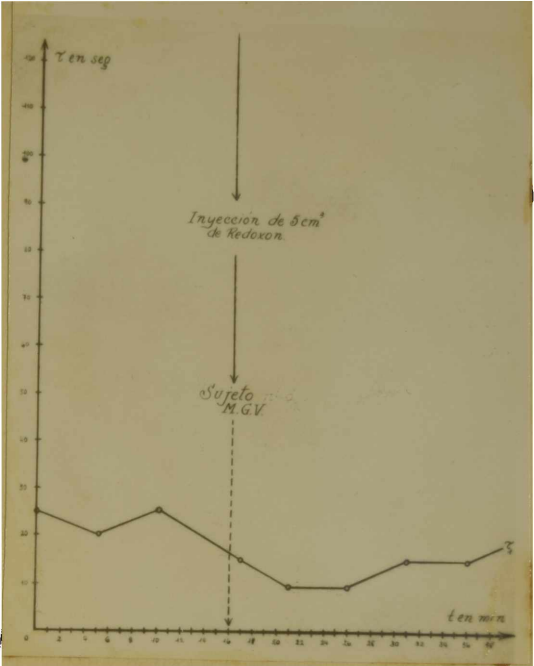


Fig. 20.-

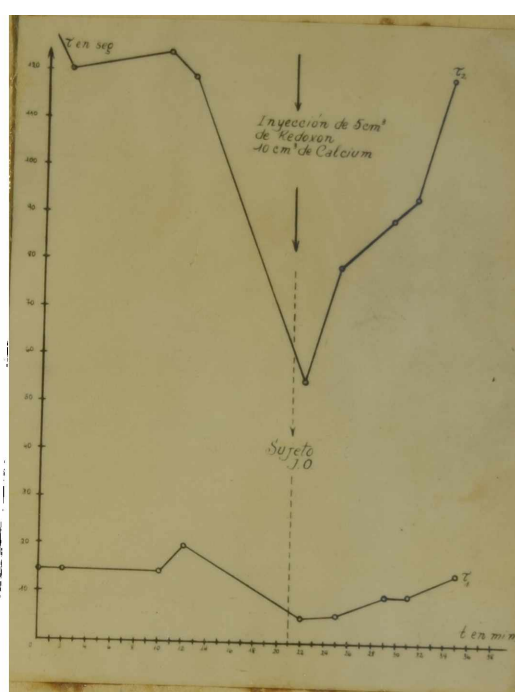


Fig. 21.-

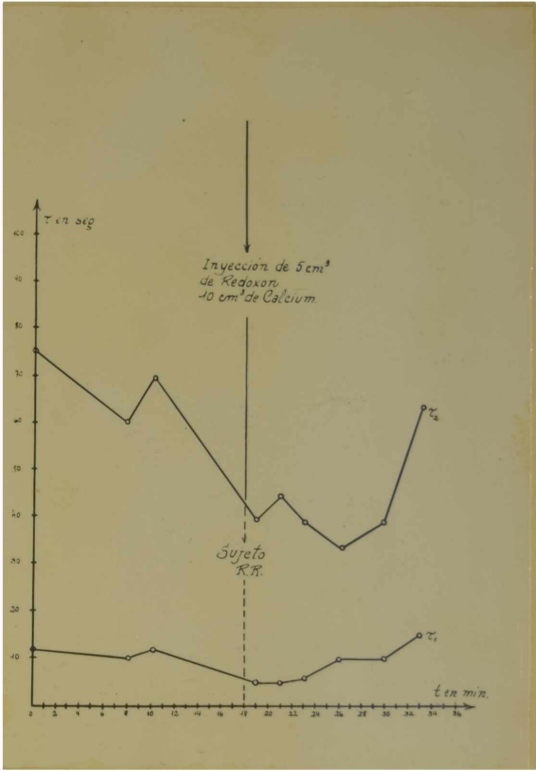


Fig. 22.-

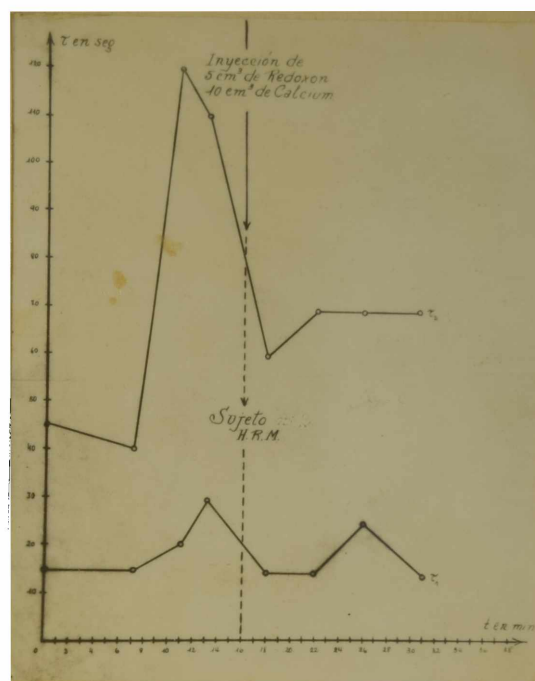


Fig. 23.-

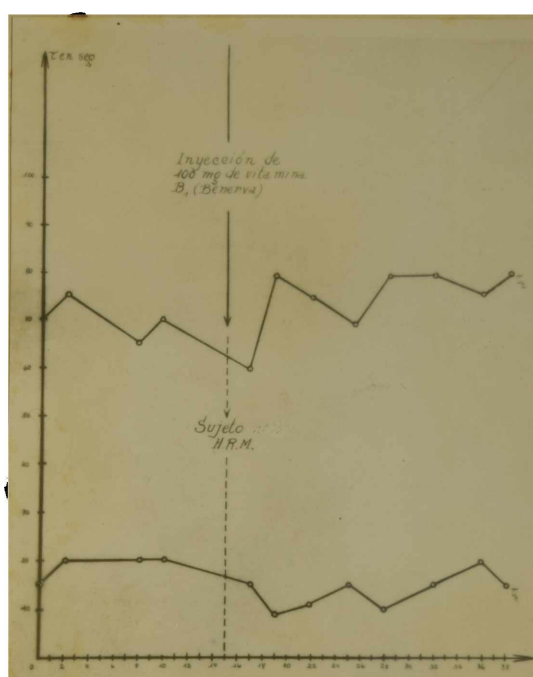


Fig. 24.-

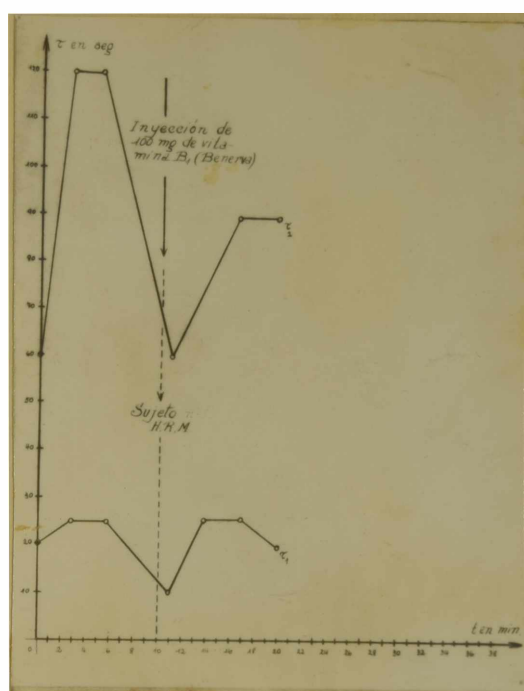


Fig. 25.-

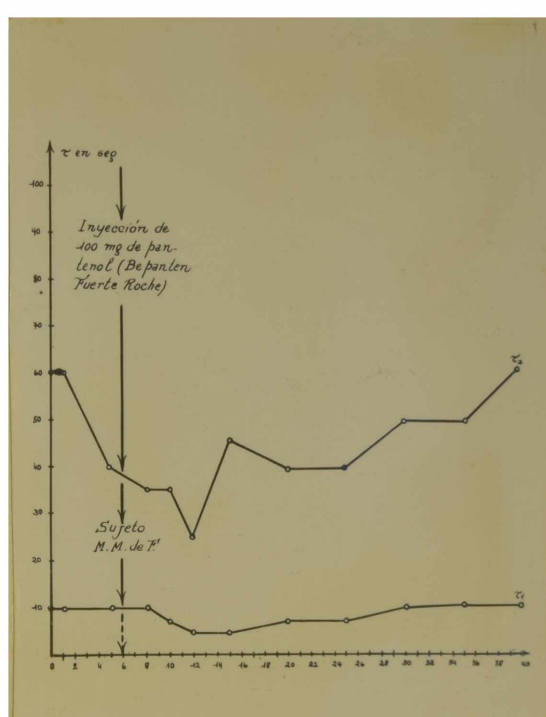


Fig. 26.-

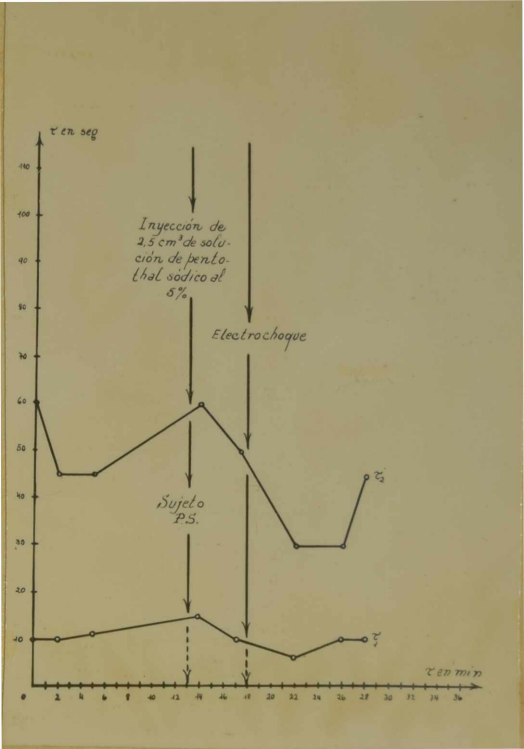


Fig. 27.-

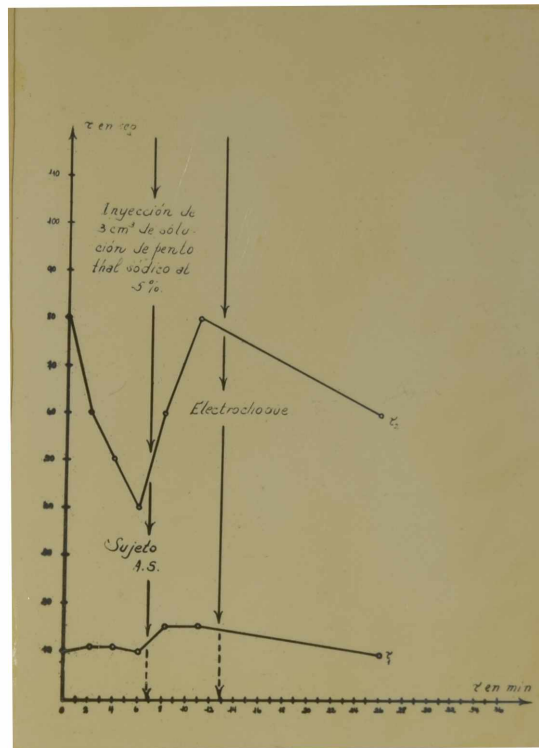


Fig. 28.-

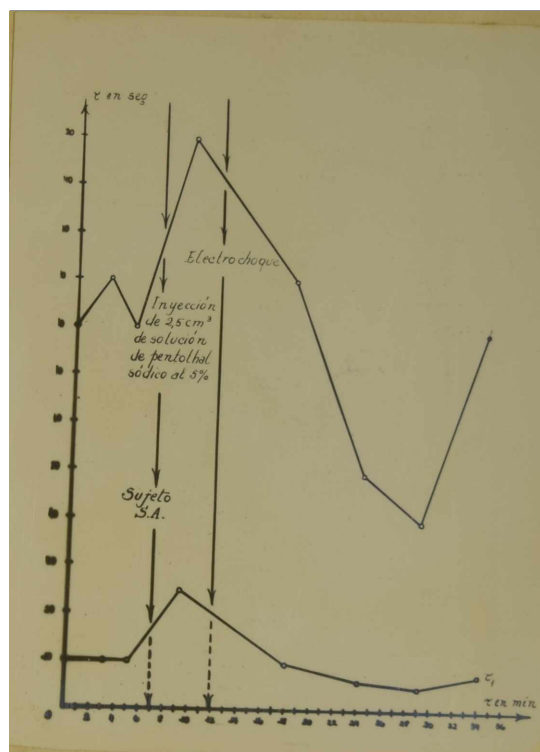


Fig. 29.-

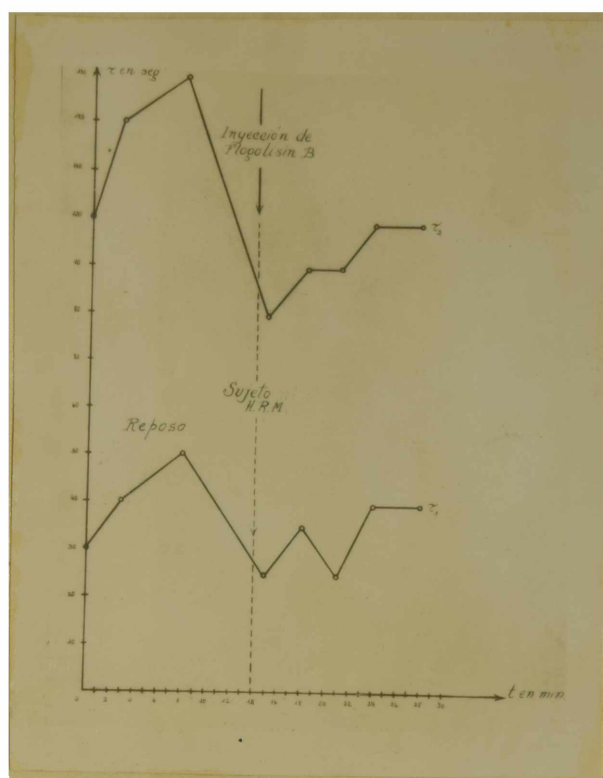


Fig. 30.-

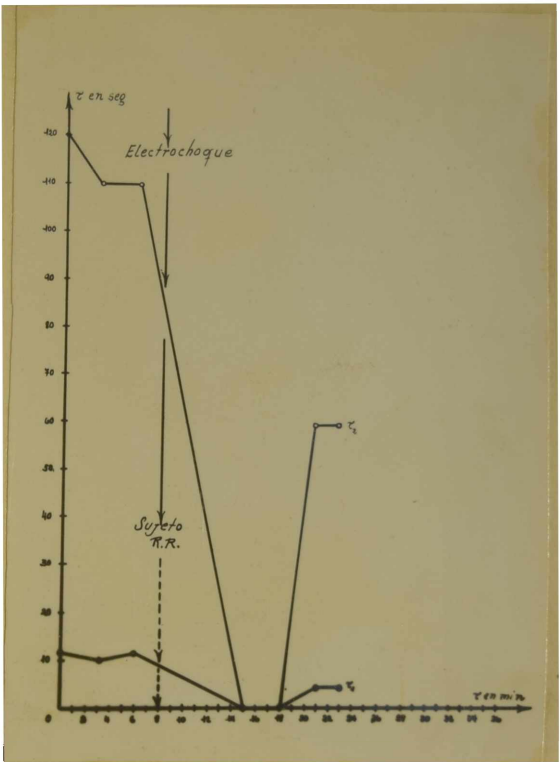


Fig. 31.-

Capítulo III

Interpretación de las experiencias

Es bien sabido que, a raíz de los fundamentales estudios de Lavoisier y Laplace sobre la respiración, surgió el concepto de que los organismos obtienen la energía necesaria para su mantenimiento y sus actividades mediante una simple combustión de los alimentos. Lavoisier descubrió que el oxígeno se combina, en la economía animal, con el carbono y el hidrógeno (Mieli, 1944); Lazzaro Spallanzani (1729-1799) profundizó las concepciones de Lavoisier y comprobó, en experimentos hechos en la Universidad de Pavia, que los tejidos respiran, por lo cual consumen oxígeno y desprenden anhídrido carbónico.

La primitiva teoría de Lavoisier ha sido reemplazada actualmente por otras ideas.

El proceso respiratorio, si bien conduce a la desintegración de las moléculas de las sustancias nutritivas, no se ejecuta por un mecanismo relativamente simple e inmediato como el de la combustión, sino mediante cadenas de fenómenos progresivos de óxido-reducción. El pasaje de uno a otro término de las reacciones químicas es producido o facilitado por catalizadores de óxido-reducción (redoxasas: deshidrasas y oxidasas). Dichos catalizadores son fabricados por las células y actúan dentro de las mismas. En la célula viva operan una serie de redoxasas intercaladas, de cuyo potencial de óxido-reducción depende el lugar que ocupan en la ca-

dena de transformaciones y el efecto que tienen sobre el oxígeno y el hidrógeno. De la actividad de estos procesos nos da una idea el hecho de que el glutatión oscila una^s cien veces por minuto entre la hidrogenación y la deshidrogenación / y un átomo de hierro de los catalizadores que lo contienen es capaz de transformar de diez mil a cien mil moléculas de oxígeno por segundo, siendo la duración del contacto entre catalizador, oxígeno y sustancia orgánica sólo de 10^{-8} a 10^{-13} seg.

Consideramos necesario referirnos de paso a este asunto para tratar de ubicar el sentido de nuestras experiencias.

Vista globalmente la respiración podemos considerar (Bertalanffy, 1942; Houssay y colaboradores^s, 1945) las siguientes etapas:

1. Respiración externa: Consiste en el pasaje del aire a los órganos respiratorios y la sangre.

2. Transporte del oxígeno: Consiste en el transporte del oxígeno efectuado por la sangre desde los órganos respiratorios hasta los tejidos.

3. Respiración interna: Consiste en el pasaje del oxígeno de la sangre a los tejidos y del anhídrido carbónico de éstos a la sangre.

4. Respiración celular: Consiste en la oxidación de las sustancias orgánicas mediante el oxígeno transportado por la sangre.

5. Transporte del anhídrido carbónico: Consiste en el transporte del anhídrido carbónico desde los tejidos hasta el aparato respiratorio.

6. Espiración del anhídrido carbónico: Consiste en la eliminación del anhídrido carbónico por el aparato respiratorio.

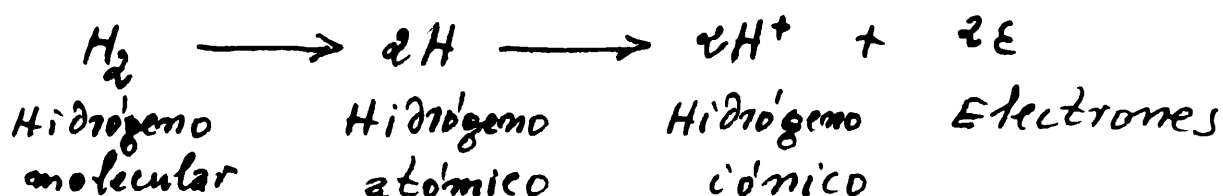
Nosotros nos vamos a referir a la respiración interna y celular, que es donde intervienen los procesos oxido-reductores a que hemos aludido. Algunos autores (Camponovo, 1948; Herraiz, 1949; etc.) se han ocupado del efecto del ácido succínico, como droga óxido-reductora, sobre la respiración externa. Como el método que hemos empleado permite examinar uno de los fenómenos ligados a la respiración celular, mejor dicho, ^{un} ~~un~~ fenómeno que traduce directamente la respiración interna (reducción de la oxihemoglobina), el sentido que tienen nuestras experiencias es el de la acción directa de ciertas drogas (ácido succínico, ácido ascórbico, pentotal sódico, etc) sobre esas dos etapas del proceso respiratorio.

Hemos dicho que la fuente de energía que sustenta al trabajo biológico es la respiración celular, pero concebida como mecanismo de óxido-reducción y no como simple ~~fenómeno de oxidación~~ fenómeno de oxidación (Bénard, 1939; Hawk y colaboradores, 1949). En las células la energía se ^{ne} ~~pone~~ en libertad por dos caminos, uno, directo, aerobio, en que el oxígeno obra de inmediato sobre la substancia utilizable, y otro, indirecto, anaerobio, en que el oxígeno puede no ser esencial. No hay, en el fondo, una verdadera diferencia entre ambas clases de mecanismos, pues siempre se trata de un desplazamiento de hidrógeno. El hidrógeno es eli-

minado en los fenómenos de desintegración y es asimilado en los fenómenos de síntesis. El hidrógeno es el elemento común de las óxido-reducciones del metabolismo. 7

[Recordemos que el poder oxidante o reductor de un sistema se puede expresar por la presión de hidrógeno (rH_2) (Valentinuzzi,¹⁹⁴³ (Giribaldo, 1945).]

[Desde el punto de vista físico, los movimientos metabólicos del hidrógeno corresponden a desplazamientos de electrones, pues el hidrógeno, para ser activo, sufre la siguiente reacción:



El hidrógeno, separado del substrato por la acción de una deshidrasa específica, va siendo transportada a lo largo de una cadena de compuestos, hasta que, finalmente, llega a uno de ellos, del ~~que~~ que se separa como ión H^+ . Por otra parte, el electrón que debía quedar en libertad al formarse el ión hidrógeno, es transportado al oxígeno molecular por un cuerpo del tipo del fermento respiratorio de Warburg, apareciendo así un ión O^- , que, con el H^+ , forma agua o agua oxigenada.

El transporte de electrones ~~es~~⁵ posible por la interven~~en~~⁵ ción de un metal pesado, presente en el fermento respiratorio y en los ~~citocromos~~ citocromos, realizándose de acuerdo con ^{el} equilibrio



Fraccionando la reacción en un gran número de etapas se hace su curso más prolongado, es más gradual la liberación de energía y el organismo puede ir utilizándola en realizar trabajo, reduciendo así la porción que se pierde en forma de calor, pues cada par de términos de estas cadenas respiratorias es o se aproxima a una reacción reversible y ~~reversible~~ sabemos que la condición de reversibilidad brinda la mayor cantidad de energía aprovechable como trabajo. Muy acertadamente ha dicho Szent-Györgyi "La célula gasta calderillas para atender a sus necesidades. Por eso gasta poco a poco hidrógeno, como cuando nosotros cambiamos en moneda fraccionaria un billete de banco" (Blendergroen, 1946).

Los procesos de respiración celular se realizan sin desprendimientos bruscos de calor, contrariamente a lo que ocurre en las combustiones, porque intervienen sustancias activadoras del oxígeno (oxidasa^s) y del hidrógeno (deshidrasas o deshidrogenasas) (Quastel, 1926; y otros). El pasaje del hidrógeno de una a otra sustancia para llegar finalmente al aceptor terminal que en los seres aerobios, como es el caso del hombre, es el oxígeno, se produce mediante ciertas sustancias auxiliares que se llaman transportadores de hidrógeno. Tales son los citocromos, el glutatión, el ácido ascórbico, etc.

El poder oxido-reductor de las sustancias (Moruzzi y Kuhn, 1934; Bierich y Lang, 1934; Wurmser, 1934; etc.) permite clasificarlas en forma escalonada; esta ordenación establece el sentido en que se va a producir el fenómeno oxidante o reductor. Las sustancias de mayor potencial normal de óxido-reducción oxidan a las de menor potencial y, recíprocamente, las de menor reducen a las de mayor potencial. En la tabla siguiente damos algunos ejemplos a $pH=7$ (Wurmser, 1943):

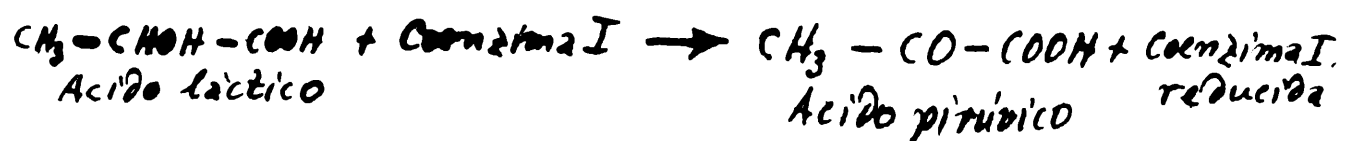
Citocromo (a)	+ 0,290	Voltio
Citocromo (a)	+ 0,255	"
Acido ascórbico	+ 0,060	"
Acido succínico	0,000	"
Citocromo (b)	- 0,040	"
Proteoflavina	- 0,060	"
Acido málico	- 0,100	"
Riboflavina	- 0,185	"
Cisteína	- 0,390	"

No se tiene aún un conocimiento completo y exacto de los fenómenos de la respiración intracelular. Hay tres teorías que tratan de dar una ~~comparación~~ comprensión de este asunto: la de Warburg, la de Wieland y la de Keilin.

Teoría de Warburg: Para este autor el hecho principal consiste en la activación del oxígeno. Las células aerobias poseen una enzima oxígeno-activante constituida por un prótido, el cual está unido a un grupo protéico de forma ferroporfirina^s, siendo denominado ~~hemo~~^{nica}.

por Warburg "fermento respiratorio", que es idéntico a la citocromo-oxidasa y a la indofenol-oxidasa. El responsable de la oxidación-reducción sería el hierro que ^{obraría/} ~~manipula~~ en forma reversible, tomando y liberando un electrón, alternativamente.

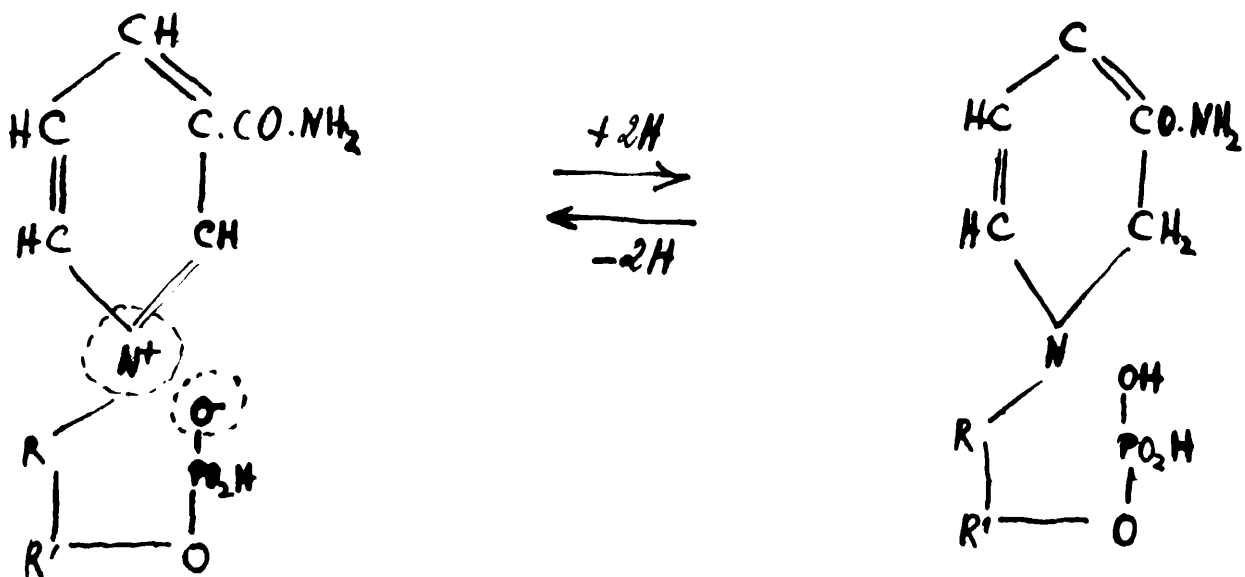
Teoría de Wieland: El proceso se basa en que una de las formas de oxidación de una sustancia resulta de la pérdida de hidrógeno y en la presencia en los tejidos orgánicos de ^menzimas capaces de producir la deshidrogenación de un substrato por la activación del hidrógeno. Esta activación se llevaría a cabo por fermentos llamados deshidrogenasas y deshidrasas. Las deshidrogenasas están formadas por una proteína específica y un grupo prostético (Deulofeu y Marenzi, 1948). Se las designa según la sustancia sobre la que actúan. Tenemos así la ~~deshidrogenasa~~ deshidrogenasa del ácido láctico, la del ácido málico, la de la glucosa, la del alcohol, etc. En el caso del ácido láctico se tiene la siguiente reacción de oxidación:



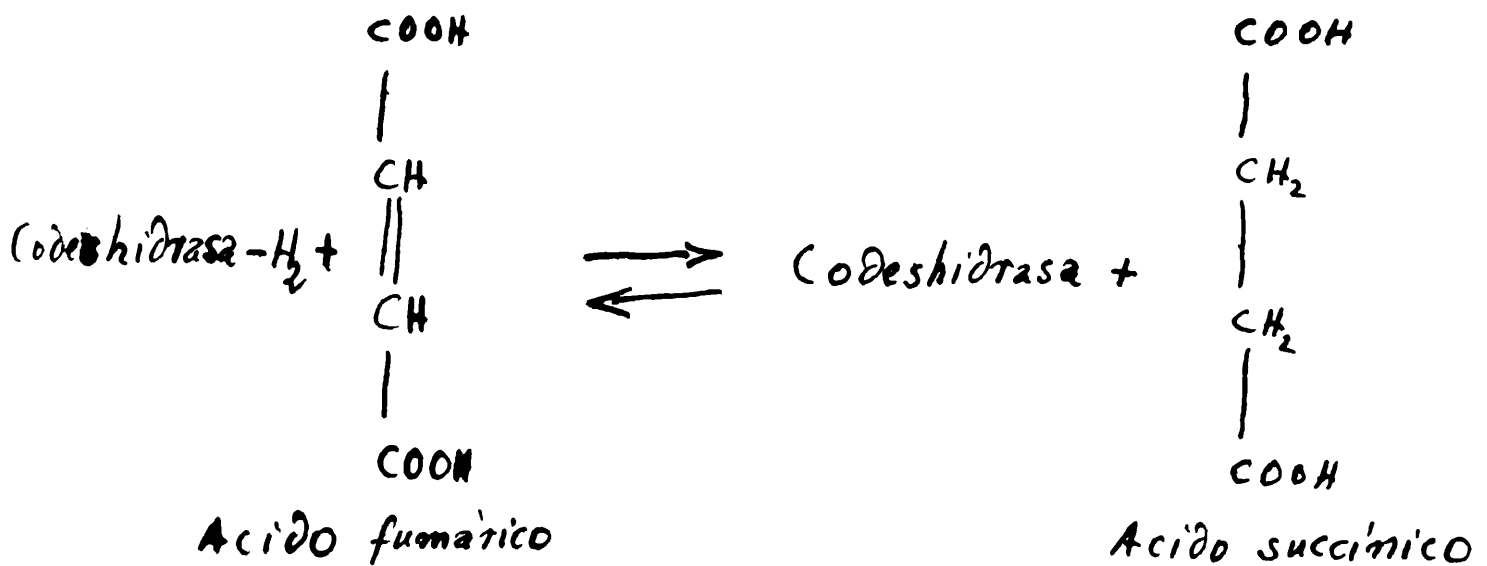
Teoría de Keilin: Esta teoría relaciona las dos anteriores, sirviéndole para ello una sustancia que se denomina citocromo, de gran importancia biológica, ya que es la única que puede ser oxidada por la indofenol-oxidasa, pudiendo además ser reducida por sistemas en-

ZIMÁFICAS que actúan por deshidrogenación.

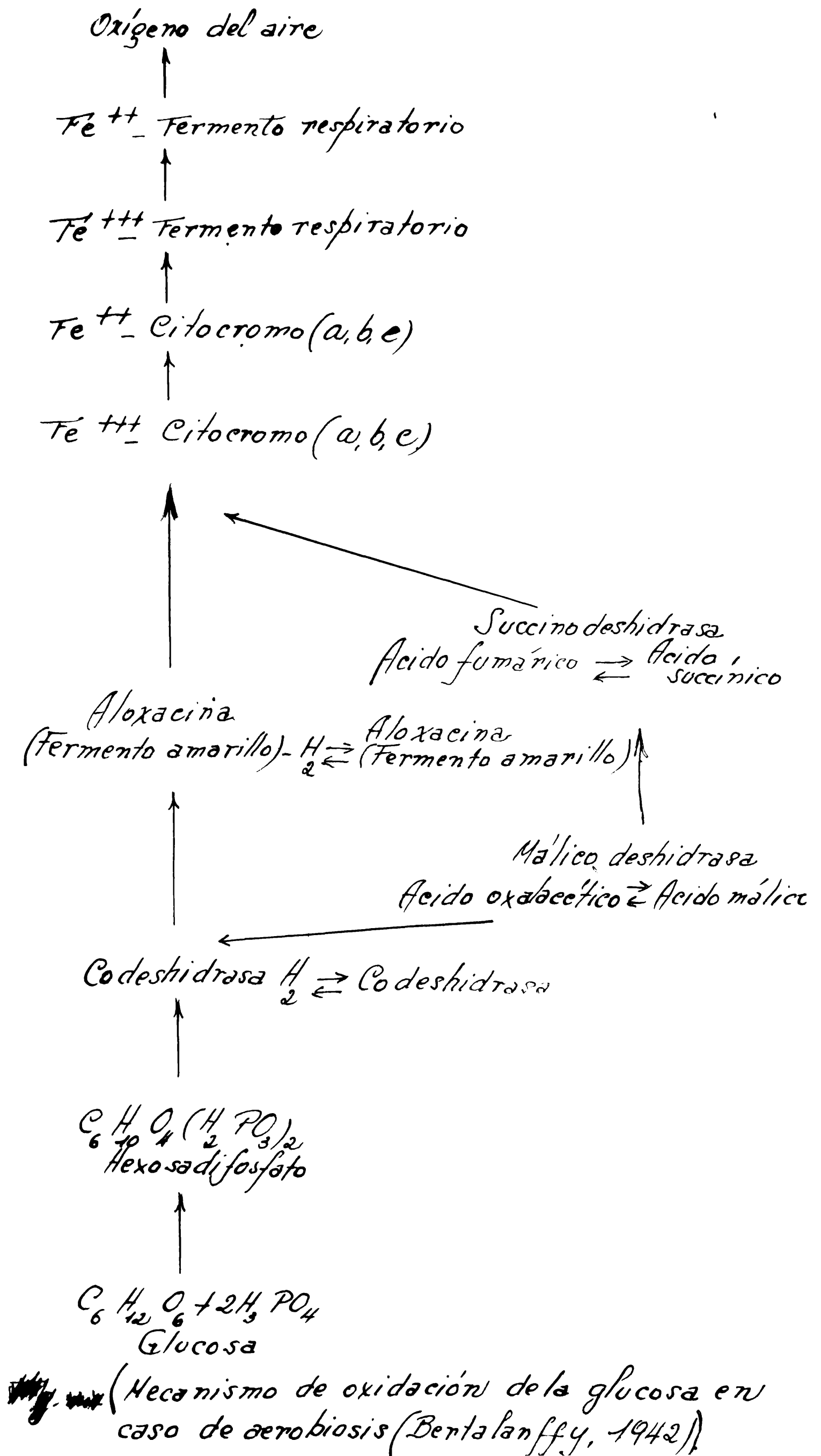
A continuación damos ejemplos particulares de transporte de hidrógeno. En el caso de la codeshidrasa tenemos:



Para el sistema constituido por el ácido fumárico y el ácido succínico, se tiene:

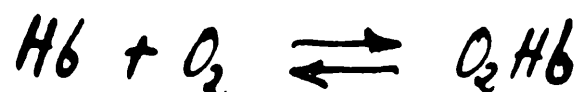


En el siguiente esquema de Bertalanffy se da una vista de conjunto de las etapas del transporte de hidrógeno en células aerobias. La transformación se inicia por una fosforilización de la glucosa, resultando así el hexosadifosfato, el cual se divide en ácido triosafo-



fórico, etapa que no figura en el esquema; el hidrógeno es luego fijado y, posteriormente, desprendido por una sucesión de fermentos respiratorios, en cuyo proceso dicho elemento pasa siempre al fermento que tiene menor potencial reductor. Del ácido triosafosfórico el hidrógeno es remitido a una deshidrasa específica y de ésta pasa al fermento amarillo. En lugar de este camino, el desplazamiento del hidrógeno puede realizarse a través de un sistema de ácidos dicarboxílicos (ácido oxal^a/cético, ácido málico; ácido fumárico-ácido succínico). La transferencia entre la málicodeshidrasa y la succinodeshidrasa se efectúa probablemente también por intervención de un fermento amarill^o. Sea a partir del fermento amarillo o de la succinodeshidrasa, el hidrógeno pasa al citocromo; éste ~~lo~~ acepta cambiando la valencia de su átomo de hierro. Lo mismo ocurre con el fermento respiratorio de Warburg. Finalmente, del fermento respiratorio hidrogenado el hidrógeno se liga al oxígeno, dando lugar a la formación de peróxido de hidrógeno (H_2O_2), el cual se transforma en agua por acción de una catalasa. El oxígeno del aire es transportado por la hemoglobina hasta la intimidad celular para ponerlo en contacto con el fermento respiratorio.

El transporte de oxígeno por la hemoglobina representa una de las aplicaciones importantes a la fisiología de la ley de acción de las masas. Las sustancias que intervienen son la hemoglobina, que obra como pigmento respiratorio, el oxígeno y la oxigemoglobina. Se cumple la siguiente reacción reversible:



La velocidad de formación de la oxihemoglobina es proporcional a las concentraciones de hemoglobina (Hb) y oxígeno (O_2) y, recíprocamente, la descomposición de la oxihemoglobina es proporcional a la concentración de ésta (O_2Hb).

En los alveolos pulmonares se forma oxihemoglobina porque predominan las concentraciones de los términos que forman el primer miembro de la ecuación y, en los tejidos, se produce la reacción en sentido opuesto porque las células consumen oxígeno y predomina la concentración de oxihemoglobina.

En base a los conocimientos que acabamos de resumir acerca de la respiración celular, es posible tratar de entender el mecanismo de los efectos estimulantes (acortamiento de τ) o depresores (alargamiento de τ) encontrados en nuestras pruebas. Vamos a referirnos con cierto detalle al ácido succínico y al ácido ascórbico; el comportamiento de las otras sustancias debe ser analizado siguiendo los mismos conceptos.

En nuestras experiencias, el ácido succínico obra muy probablemente dentro de las células, como se ve en el esquema de Bertalanffy, repercutiendo en la ~~re~~ reducción de la oxihemoglobina que constituye, en realidad, una etapa extrema del proceso respiratorio de la célula.

La acción aceleradora que tiene el ácido succínico sobre los procesos de reducción biológica se puede

comprobar in vitro mediante el método del azul de metileno (Thunberg, 1936; Ahlgren, 1936; Kühnau, 1941; Hawk y colaboradores, 1949). El método del azul de metileno consiste, esencialmente, en poner en contacto con ~~el~~ dicho colorante un tejido o un extracto de tejido. Si existen deshidrogenasas el hidrógeno liberado se fija en el azul de metileno, que se reduce y pasa al estado de leucobase incolora. Es indispensable operar en medio libre de oxígeno, pues, en caso contrario, la leucobase se oxida, es decir, desprende el hidrógeno y se regenera el azul de metileno. Como se ve, en este método el colorante actúa como uno de los aceptadores de hidrógeno que existen en las células vivas. Por el hecho de que el azul de metileno recibe el hidrógeno y lo devuelve esta sustancia es también transportadora de hidrógeno. El aceptor final de hidrógeno es el oxígeno molecular que se transforma en agua al combinarse con aquél.

El dispositivo que se emplea para practicar este método* de estudio de la respiración de tejidos consta de un tubo llamado tubo de Thunberg, que es de cierre hermético. En su interior se coloca el tejido o el extracto de órgano que se quiere estudiar en contacto con

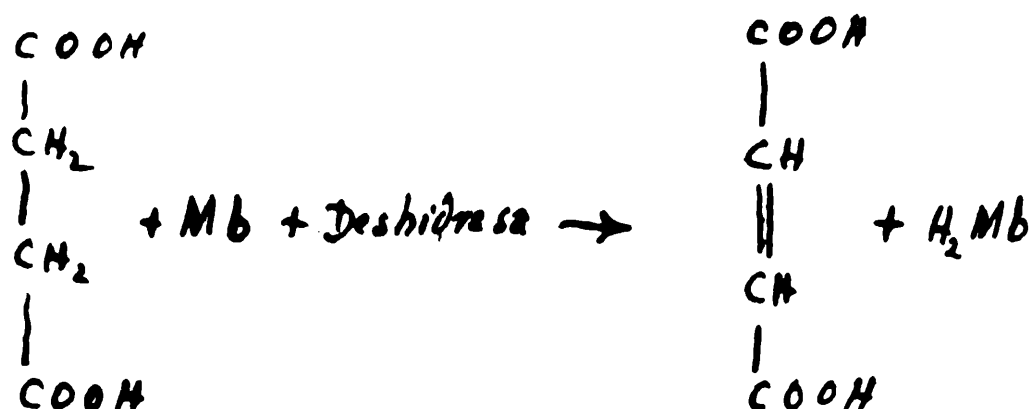
* Las experiencias de verificación de este método han sido efectuadas por el Dr. Juan Héctor Rivarola en la Cátedra de Física Biológica de la Facultad de Medicina de Rosario (Prof. Dr. M. Valentinuzzi).

la solución del azul de metileno y se lo conecta a un aspirador de trompa de agua para hacer el vacío, cuyo control se efectúa mediante la conexión con un manómetro de mercurio.

Si se quiere estudiar el tejido muscular se lo libera de las grasas, de los nervios y los vasos gruesos. Se lo coloca en un vidrio de reloj, se lo desme^{nuda}~~nuda~~ con una cuchilla y, luego, se lo machaca suavemente en un mortero. Se pesa con la precisión del miligramo y se coloca el tejido en la proporción de 0,20 g por cada centímetro cúbico de una solución reguladora ^a~~a~~ base de fosfatos. Como es posible variar el *pH* se puede estudiar la influencia de éste sobre el poder de reducción. Se prepara también un tubo testigo para comparar a ojo la variación de color. Puesto el tubo de experiencia en un termóstato, se agita a medida que se va haciendo el vacío y se mide el tiempo que tarda en decolorarse el azul de metileno. Si se repite la experiencia, agregándole una determinada cantidad de ácido succínico, se observa un acortamiento del tiempo de decoloración, pues dicho ácido activa la reducción del azul de metileno por el efecto de la succino^a~~a~~deshidrogenasa.

Volviendo a nuestro tema debemos hacer notar que en estas experiencias el azul de metileno actúa como la hemoglobina, esto es, pasa de un estado de oxidación a un estado de reducción, con la diferencia de que el colorante admite hidrógeno para reducirse y la oxihemoglobina pierde oxígeno. Desde el punto de vista electrónico no ~~hay~~ hay ninguna diferencia esencial. La reacción

es la siguiente (Thunberg, 1936; Ahlgren, 1936):

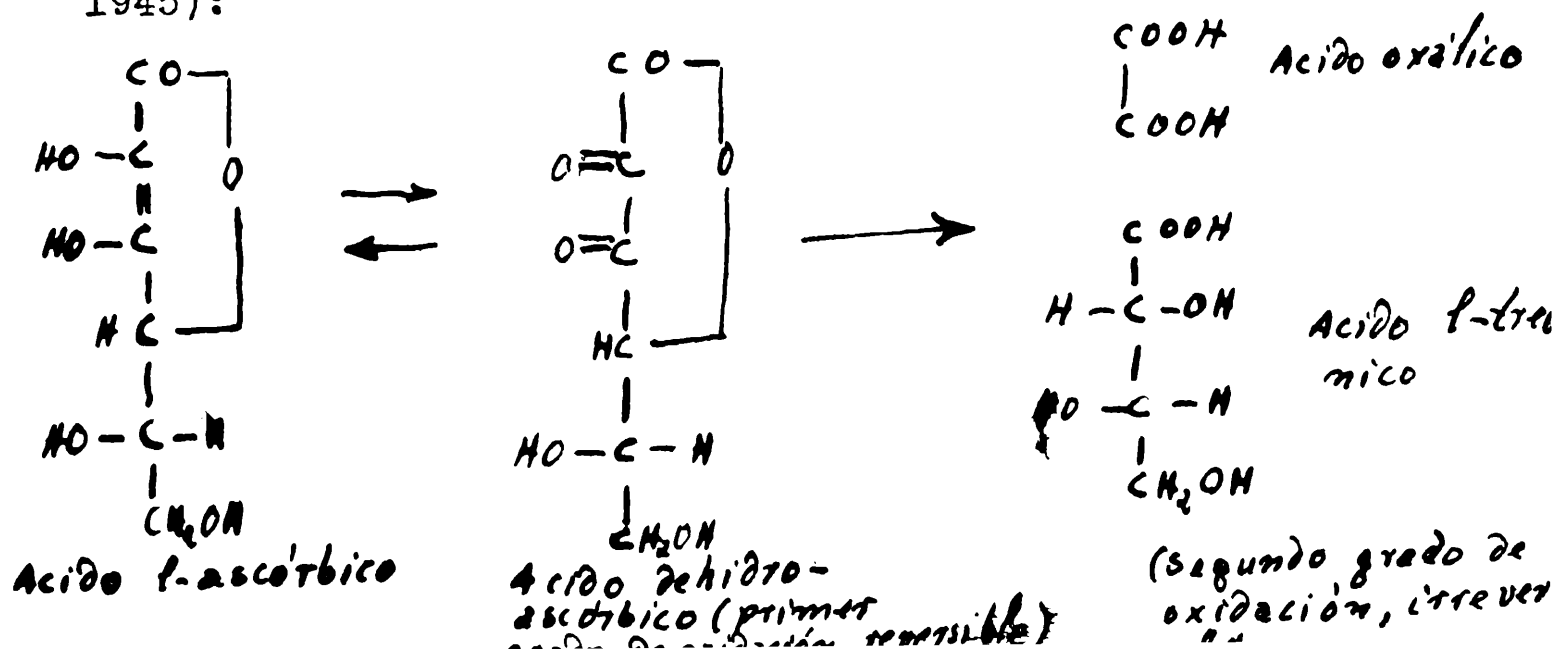


Acido succínico

Acido fumárico

Se podría efectuar experiencias semejantes a las que acabamos de relatar, reemplazando el azul de metileno por oxihemoglobina y haciendo el control de la reducción por examen espectroscópico. Se tendría así algo semejante a las investigaciones de Ermödi (1938), que ya hemos mencionado en la Introducción.

El ácido ascórbico acorta, como se ve en nuestras experiencias, el tiempo que tarda en reducirse la oxihemoglobina. Como es bien sabido, su comportamiento bioquímico es igual que el del ácido succínico, y al igual que éste se caracteriza por su potencial de oxido-reducción. Su proceso de oxidación es el siguiente (Fruton, 1934; Stepp y colaboradores, 1937; Rossello, 1945):



Ludwig ~~Mier~~^e (1939) ha comprobado que el ácido ascórbico así como otras sustancias óxido-reductoras (glutación; cisteína; normodina, formado por cisteína y ácido glutá^mmico; tiosulfonato de sodio) normalizan el potencial de óxido-reducción de la sangre en sujetos que lo presentan modificado por causas patológicas.

El ácido ascórbico tiene fuerte poder de oxidación; es reducido por los tejidos; tiene acción^o catalítica en los procesos de oxidación (Stepp, y colaboradores, 1937).

El ácido ascórbico demuestra su fuerte poder reductor en la acción que tiene sobre la metahemoglobina. Aunque en los estados agudos el medicamento de elección es el azul de metileno, el ácido ascórbico ha eficazmente empleado en el tratamiento de la sido metahemoglobinemia idiopática, enfermedad que tiene fuerte carácter familiar (Boletín Médico de Lilly, 1949).

La actividad de las hormonas, las vitaminas, las ²aptitoxinas, la trombina, etc. está regulada por el potencial de óxido-reducción del medio (Kühnau, 1942; Valentinuzzi, Cotino y Portnoy, 1949). La vitamina E (α - tocoferal) tiene un efecto regulador sobre la oxidación celular (Vogelsang, Shute y Shute, 1948). Hove, ~~H~~^cackman y Harris (1945) han observado una acción protectora de la vitamina E en ratas puestas en anoxemia por una disminución de la presión atmosférica.

Las sustancias que deprimen la respiración celular lo hacen por bloqueo de algún eslabón de las cade-

nas oxido-reductoras. Los cianuros tienen poder tóxico porque inactivan el citocromo. Keilin² ha demostrado que las ²aldehidas, las cetonas y el etiluretano producen una estabilización del oxicitocromo (Dau^utrebande, 1937). El alcohol (en el estado de alcoholismo ~~crónico~~ agudo) perturba la respiración celular, pero no produce una inactivación completa de la oxidación celular; las células se hallan imposibilitadas de utilizar el oxígeno que les llega. El proceso es semejante al que producen los cianuros, pero Keilin (Dau^btrebande, 1937) ha demostrado que el alcohol ^ano impide la oxidación del citocromo celular. Parece que el alcohol estabiliza el oxicitocromo, de tal manera que el oxígeno no se libera totalmente. Castex, Camponovo, Labourt y Férmat (1950) se han ocupado del tratamiento de la intoxicación alcohólica con el ácido succínico. Según Bertalanffy (1942) los narcóticos inhiben la respiración por adsorción, de modo que bloquean las superficies catalizadoras y desplazan las sustancias oxidables.

Capítulo IV

Conclusiones.

Como ya lo dijimos en el Capítulo II, una parte de estas experiencias ha sido hecha seleccionando las drogas, sus dosis y la vía de administración; y, otra parte, ha sido realizado^o aprovechando casos clínicos que se nos presentaron más o menos al acaso. La interpretación y las conclusiones relacionadas con el primer grupo^o representan, por lo tanto, mayor claridad y valor demostrativo que los datos obtenidos del segundo grupo. Debemos tener en cuenta, en todos los casos, el hecho de haber dado la substancia separadamente o de ~~haberla~~ haberla dado juntamente con otra o a continuación de otra. En el caso de administrarⁿ dos o más substancias al mismo tiempo no se tiene la seguridad de cuál es la causante de los efectos observados. Por ejemplo, aunque la administración de glucono-gala^cto-gluconato de calcio y ácido ascórbico o de flogolisín determina un indiscutible acortamiento del tiempo de reducción, no se puede asegurar absolutamente que el fenómeno provenga de una sola de las drogas inyectada^s. Sin embargo, teniendo en cuenta el comportamiento aislado de algunas de estas substancias es posible que el efecto se deba a una^o/otra. Cuanto mayor es la complejidad de la fórmula farmacéutica empleada, tanto más difícil resulta la interpretación de sus efectos.

La acción espectro-reductométrica depende apreciablemente de la vía empleada. A nosotros nos ha resultado eficaz solamente la vía endovenosa.

Abarcando en conjunto todas las experiencias efectuadas podemos decir que las sustancias reductoras producen un acortamiento del tiempo de reducción de la oxihemoglobina; en este caso se encuentran el hiposulfito de sodio, el ácido succínico, el ácido ascórbico, etc.. Las drogas depresoras (sulfato de magnesio, pentotal sódico) dan lugar a un alargamiento de dicho tiempo.

Si tratamos de ordenar y resumir nuestros resultados podemos decir lo siguiente:

1. La efetonina, la lactoflavina, el clorhidrato de morfina, el sulfato neutro de atropina, el luminal y la insulina no nos han modificado el tiempo de reducción, principalmente, según nuestro parecer, porque no ~~administrada~~ han sido administradas por vía endovenosa, pues cabría esperar que por dicha vía la lactoflavina y la insulina produjesen un acortamiento del tiempo de reducción, ya que son estimulantes de la actividad celular, así como se puede suponer que por vía endovenosa el luminal, el clorhidrato de morfina y el sulfato neutro de atropina ^{no} dan lugar a un alargamiento de dicho tiempo, puesto que son depresores de ~~la~~ la actividad celular.

2. El agua bidestilada, el cloruro de sodio y la glucosa, administradas por vía endovenosa, no producen ningún efecto espectro-reductométrico. Sin embargo, hemos observado un acortamiento del tiempo de reducción de la oxihemoglobina cuando se dan estas sustancias en solución concentrada (Tabla I, n° 5, ^{fig. 9} ~~fig. 9~~). Esto nos induce a pensar en que la respiración celular puede modificarse

por acciones puramente osmóticas.

3. El hiposulfito de sodio, el ácido succínico, el ácido ascórbico, la acetilcolina, la tiamina y el ácido pantoténico, dadas por vía endovenosa, producen un acortamiento del tiempo de reducción. Probablemente el efecto de acortamiento observado con el glucono-galacto gluconato de calcio sea debido al ácido ascórbico que lo acompañaba, así como el acortamiento producido por el flogolisin puede ser causado por la tiamina que contiene.

4. El sulfato de magnesio y el pentotal sódico alargan el tiempo de reducción.

5. El electrochoque produce un fuerte acortamiento del tiempo de reducción por estimulación de la actividad celular.

H. R. Matzull

Bibliografía.

- Ahlgren, G., 1936: El método del azul de metileno en el estudio de las oxidaciones biológicas. Handbuch der biologischen Arbeitsmethoden de E. Abderhalden, Abt. IV, ^hTeil 1, Band 1, p. 671, Urban-Schwarzenberg, Berlin-Wien.
- Bénard, H., 1939: La respiración celular. Problèmes Actuels de Biologie Générale et de Pathologie Expérimentale. Masson y Cie, Paris.
- Betalanffy, L. V., 1942: Theoretische Biologie. Gebrüder Bortraeger. Berlin-Zehlendorf.
- Bierich, R., y Lang, A., 1934: El potencial del pigmento oxidoreductor amarillo. Hoppe Seyler's Zeitschrift für Physiologische Chemie, tomo 223, p. 180.
- Bladergroen, W., 1946: La fisicoquímica en la medicina y en la biología. Espasa-Calpe, Madrid.
- Camponovo, L. E., y Labourt, F. E., 1948: El ácido succínico como estimulante respiratorio. Instituto de Investigaciones de la Academia Nacional de Medicina de Buenos Aires.
- Castex, M. R., Camponovo, L. E., y Labourt, F. E., 1948: El ácido succínico como estimulante respiratorio. La Prensa Médica Argentina, vol. 35, p. 1327.

80

Castex, M. R., Camponovo, L. E., y Labourt, F. E., 1948:

El ácido succínico como estimulante respiratorio. La Prensa Médica Argentina, vol. 35, p. 195.

Castex, M. R., y Camponovo, L. E., 1948: Tratamiento

ataque de/
del asma bronquial con el ácido succínico. ~~La Prensa Médica Argentina~~ La Prensa Médica Argentina, vol. 35, p. 229.

Castex, M. R., Camponovo, L. E., Labourt, F. E., y Firmat, J., 1950: Efecto del ácido

succínico en la intoxicación alcohólica. Instituto de Investigaciones de la Academia Nacional de Medicina de Buenos Aires.

Cordier, V., y Anselme, J., 1940: Los trastornos de las

oxidaciones en patología médica. Biologie Médicale, vol. 30, ~~3-4~~ 3-4, p. 50.

Dautrebande, L., 1937: Oxygénothérapie et carbothérapie.

Masson et Cie. Paris.

Deulofeu^U, V., y Marenzi, A. D., 1948: Curso de química

Biológica. "El Ateneo", Buenos Aires.

Ermödi, G., 1938:

Observaciones sobre el método de la oxihemoglobina para seguir la respiración celular. Biochemische Zeitschrift, 297, 1-2, p. 147.

Fruton, J. S., 1934: Potenciales de oxido-reducción del

ácido ascórbico. The Journal of Biological Chemistry, vol. 105, p. 79.

- Giribaldo, D., 1945: Los potenciales de óxido-reducción en biología, el rH y los indicadores redox. Anales de la Universidad de Montevideo, nº 154.
- Herraiz Ballesteros, y Haupiller, O., 1949: Tratamiento de las crisis de asma bronquial con el ácido succínico. La Prensa Médica Argentina, vol, 36, nº 23, junio.
- Houssay, B. A., y colaboradores, 1945: ~~El Ateneo~~ Fisiología Humana, "El Ateneo", Buenos Aires.
- Hove, E. L., Hickman, K. C. D., y Harris, P. L., 1945: Arch. Biochem., 8; 395-404, 12.
- Hawk, Ph. B., Oser, B. L., Summerson, W. H., 1949: Química Fisiológica Práctica. Editorial Interamericana, Méjico.
- Kühnau, J., 1941: Potenciales y sistemas óxido-reducción ductores en medicina. (primer artículo). (Therapie des Gegenwart, agosto, 1941, p. 345; y septiembre, 1941, p. 374). Bibliografía Médica Internacional, II, junio, nº 14, p. 872.
- Kühnau, J., 1942: Potenciales y sistemas óxido-reductores (segundo artículo). Bibliografía Médica Internacional, II, julio, nº 15, p. 1039.

- 54
- Kuhn, R., y Moruzzi, G., 1934: Sobre el potencial de oxido-reducción de la lactoflavina y de sus derivados. Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft, tomo 67, p. 1220.
- Mieli, A., 1944: Lavoisier y la formación de la teoría química moderna. Colección Austral. Espasa-Calpe. Buenos Aires-Méjico.
- Meir, L., 1939: La determinación del potencial de óxido-reducción en ^{l₂}/~~sangre~~. (in vitro) y sus modificaciones por la administración clínica de substancias oxido-reductoras. Biochemische Zeitschrift, tomo 303, 1-2, p. 32.
- Quastel, J. H., 1926: Teoría del mecanismo de oxidación y reducción in vivo, IV. Biochemical Journal, vol. 20, p. 166.
- Ray, G. B., Johnson, J. R., y Ray, L. H., 1946: La modificación del tiempo de reducción de la sangre después de interrumpir la respiración como criterio de aptitud fisiológica. The American Journal of Physiology, vol. 147, n° 4, p. 636.

- Ray, G. B., 1946: La medida del tiempo de reducción de la sangre en los capilares de la piel. The American Journal of Physiology, vol. 147, n°4, p. 622.
- Ray, G. B., Ray, L. H., Johnson, J. R., 1946: Factores que influyen sobre el tiempo de reducción de la sangre en los capilares de la piel. The American Journal of Physiology, vol. 147, n° 4, p. 630.
- Rosselló, H. J. , 1945: Terapéutica Clínica y Farmacodinamia. Uteha Argentina, Buenos Aires.
- Samuels, J. , 1947: El ciclo de la mujer. Münchener Medizinische Wochenschrift, n° 43, p. 1681.
- Samuels, J. , 1939: El ciclo genital en la mujer. C. Vergara. Buenos Aires.
- Stepp, W., Kühnau, J., y Schröder, H., 1937: Las vitaminas y sus usos clínicos. Edición de la Revista de Información Terapéutica. Leverkusen.
- Sin autor, 1949: El uso clínico del ácido ascórbico. Boletín Médico Científico de Lilly, y Cia. Mayo-Junio, p. 57.
- Thunberg, T., 1936: Métodos de estudio de las deshidrogen²asas. Handbuch der biologischen Arbeitsmethoden de E. Abderhalden,

Abt. IV, Theil 2, p. 2295, Urban-Schwarzenberg. Berlín-Wieⁿ.

→

Valentinuzzi, M., Cotino, L. E., y Portnoy, M. 1949:

Potencial de óxido-reducción de la lactoflavina. Anales de la Sociedad Científica Argentina, febrero, E. II, tomo 147, p. 45.

Valentinuzzi, M., y Mazzulli, H. R., 1950: Acción de

ciertos medicamentos sobre la reducción de la oxihemoglobina in vivo. Instituto de Investigaciones de la Academia Nacional de Medicina de Buenos Aires.

Valentinuzzi, M., 1950: Acción de las radiaciones caloríficas sobre la reducción de la

oxihemoglobina in vivo. Instituto de Investigaciones de la Academia de Medicina de Buenos Aires.

↑

Valentinuzzi, M., 1943: Factores del potencial eléctrico cutáneo. Anales del Instituto

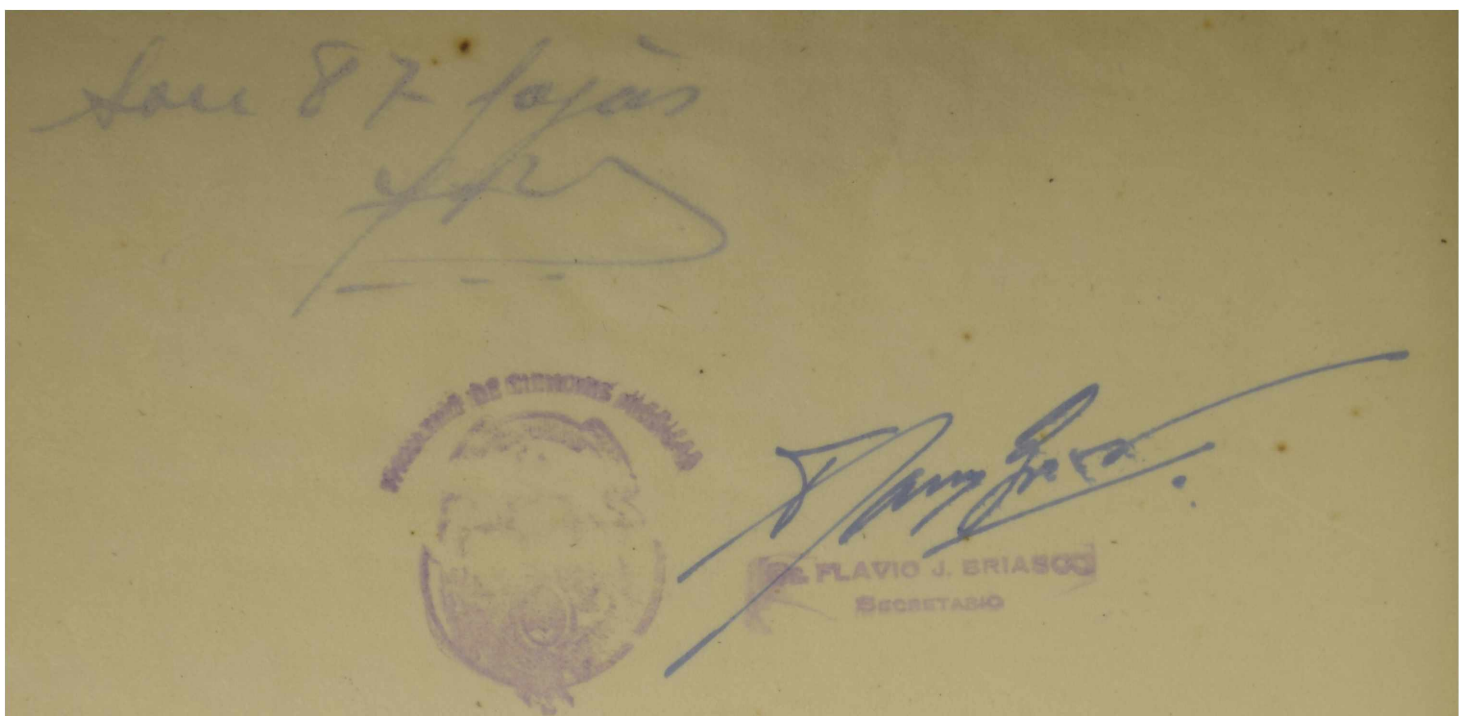
de Investigaciones de la Academia de Medicina de Buenos Aires, vol. 5, p. 209.

Valentinuzzi, M., y Mazzulli, H. R., 1950: Índice espec-

troreductométrico de aptitud fisiológica. Instituto de Investigaciones de la Academia de Medicina de Buenos Aires.

- Valentinuzzi, M., 1950: Nota previa acerca de la acción de las radiaciones caloríficas sobre la reducción de la oxihemoglobina in vivo. Primer Congreso Interamericano de Medicina del Trabajo, Buenos Aires, 1-15 de diciembre de 1949. Ciencia e Investigación, vol. 6, n° 3, p.142.
- Vogelsun, A., Shute, E. V., y Shute, W. E., 1948: Medical Record, 161; 155.
- Wurmser, R., 1939: Los potenciales de oxido-reducción de los sistemas biológicos. Exposés Annuels de Biochimie Médicale. Masson et Cie, p. 71.
- Wurmser, R., 1943: Potenciales de oxido-reducción en bioquímica. Noción de potencial de óxido-reducción. Medicina, Cirugía, Farmacia, n° 93, p. 662.

H. R. Mazzulli



16.8.52