

UNIVERSIDAD DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA



TESIS DOCTORAL

**Acción del ácido nicotínico y su amida sobre reserva alcalina
y glucemia en perros**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR
PRESENTADA POR

Mauricio Alegría Santamaría

Madrid, 2015

R. 52705.

TA 1003

UNIVERSIDAD CENTRAL DE MADRID

**FACULTAD DE MEDICINA
CÁTEDRA DE FARMACOLOGÍA**

**ACCION DEL ACIDO NICOTINICO Y SU AMIDA SOBRE RESERVA
ALCALINA Y GLUCEMIA EN PERROS.**

POR: MAURICIO ALEGRÍA SANTANARÍA

**TESIS DOCTORAL PRESENTADA PARA OPTAR
AL TÍTULO DE DOCTOR EN MEDICINA Y CL
RURIA, DIRIGIDA POR EL EXCMO. SR. CA-
TEDRÁTICO DE LA UNIVERSIDAD DE MADRID
D. BENIGNO LORENZO VELAZQUEZ.**

MADRID, 1962



UNIVERSIDAD COMPLUTENSE



5315109799

I N D I C E

	<u>PÁGINAS</u>
INTRODUCCION	7
CAPITULO I: RESERVA ALCALINA	9
CAPITULO II GLUCEMIA	35
CAPITULO III ACIDO NICOTINICO Y NICOTI- NAMIDA	70
CAPITULO IV TECNICA Y MATERIAL	130
CAPITULO V RESULTADOS	141
CAPITULO VI RESUMEN Y CONCLUSIONES ...	175
BIBLIOGRAFIA	180

**INSTITUTO DE FARMACOLOGIA EXPERIMENTAL
CONSEJO SUPERIOR DE INVESTIGACIONES
CIENTÍFICAS**

**CÁTEDRA DE FARMACOLOGÍA
FACULTAD DE MEDICINA**

**DON BENIGNO LORENZO VELAZQUEZ, CATEDRÁTICO
DE FARMACOLOGÍA Y TERAPÉUTICA DE LA UNIVERSIDAD DE -
MADRID Y DIRECTOR DEL INSTITUTO DE FARMACOLOGÍA EXPE-
RIMENTAL DEL CONSEJO SUPERIOR DE INVESTIBACIONES CIEH-
TÍFICAS,**

**C E R T I F I C O: QUE D. MAURICIO ALEGRIA
SANTAMARIA HA REALIZADO BAJO MI DIRECCIÓN EN ESTE -
INSTITUTO DE FARMACOLOGÍA EXPERIMENTAL UN TRABAJO TI-
TULADO ACCION DEL ACIDO NICOTINICO Y SU AMIDA SOBRE
RESERVA ALCALINA Y GLUCEMIA EN PERROS, EL CUAL AUTO-
RIZO SEA PRESENTADO PARA OPTAR AL TÍTULO DE DOCTOR.**

**EXPIDO EL PRESENTE EN MADRID A DIEZ DE ENE-
RO DE MIL NOVECIENTOS SESENTA Y DOS.**

F/. B. LORENZO VELÁZQUEZ.

DEDICO ESTE TRABAJO:

A MIS PADRES:

JULIO C. ALEGRIA (Q.E.P.D.)

**ENVÍO HASTA ÉL, ESTA PEQUEÑA OFRENDA,
CON MI ETERNA ORACIÓN Y VIVO RECUER-
DO. PARA ÉL MIS ÉXITOS Y MIS LAGRI-
MAS.**

Y

ANGELICA DE ALEGRIA,

**EXCEPCIONAL MUJER, MADRE ADMIRABLE,
FORJADORA DE MI MUNDO Y MI DESTINO,
RAZÓN IMPRESCINDIBLE DE MI EXISTEN-
CIA.**

A MI OTRA MADRE

MI TÍA: ESTHER SANTAMARÍA,

**EN EL LUGAR PREFERENTE DE MI ALMA, CON
EL MAS FERVIENTE AMOR Y DEVOCIÓN DE MI
HIJO QUE PUEDA PROFESAR, RINDO CULTO A
SU ILUSIÓN DEPOSITADA EN MÍ, CON ESTE
PEQUEÑO TRIUNFO QUE ES EL DE ELLA.**

A MIS HERMANOS:

**JULIO CÉSAR Y DORA, HAYDEE Y FRANCIS-
CO, JUANA LETICIA, SERGIO Y RENEE, LOS
MEJORES ESTÍMULOS PARA LA CRISTALIZA-
CIÓN DE MIS ANHELOS. UNIDOS A ELLOS,
HOY Y SIEMPRE.**

A MIS SOBRINOS:

**MARIA EUGENIA, SARINNA Y JULIO CÉSAR,
MUNDO INFANTIL POSEEDOR DE TODO MI FI-
LIAL AMOR.**

A MIS PRIMOS:

**ELBA CASTILLO SANTAMARÍA,
YOLANDA CASTILLO DE SOMARRIBA E
HIJOS,
FÉLIX ANTONIO Y ESTHERADELA CARLES
CON FRATERNAL CARIÑO.**

A MI TÍA:

**RVDA. MADRE. VIRGINIA HURTADO
QUE SUS ORACIONES SEAN ANTORCHA
EN MI TRAYECTORIA.**

A LA SRTA.:

**PILAR MAYORGA Q., CON TODO MI AFEC
TO.**

A LA SRA.:

ENID DE PROSPERI, CON GRAN CARIÑO.

A LA SRA.:

**MERCEDES T. DE TOUNG, AFECTUOSA-
MENTE.**

CONSIDERO OPORTUNO HACER PRIMERAMENTE UNA REVISIÓN DE CONSIDERACIONES GENERALES SOBRE RESERVA ALCALINA Y GLUCOSA SANGUÍNEA, Y DEL FÁRMACO - QUE NOS OCUPA, EL ACIDO NICOTÍNICO Y SU AMIDA.

INTRODUCCION

Es anhelo viviente de todo estudiante que inaj oia sus estudios en la noble carrera de medicina, agregada la gran inquietud que normalmente debe existir en todo pasante de la profesión, cooperar con tenacidad y sacrificio si es necesario, aportando humildemente, en lo que la medida de cada cual pueda proveer, aunque sea en ínfima parte, en pro de la gran ciencia médica.

Habiendo tenido la suerte, Dios mediante, de haber hecho los últimos cursos, en esta grande Universidad de Madrid, donde la atracción y el amor a mi carrera, acentuárense aun más, con ahinco y perseverancia, - creí ahora, al finalizar mis estudios, los cuales concluyen con esta tesis doctoral, que era el momento oportuno de coadyuvar con mi modesto grano de arena y como tributo a la Universidad Española, el cual expongo en - el presente trabajo; esta es la medida exacta y logrado ello habré encontrado su justificación.

Dios mediante también, hizo posible que esta tesis fuera realizada bajo la brillante y sabia direc--

ción de maestro ilustre profesor Dr. Benigno L. Velázquez, quien paternalmente y con sus vastos conocimientos, cristalizó mis anhelos de estudiante, insinuándome y forjándome con este trabajo. Desde mis inicios universitarios en mi país, Nicaragua, por medio de sus magistrales textos de Farmacología, comencé a admirar y venerar al Doctor Velázquez, y es por esto para mí, un gran mérito y como la realización de un sueño, verme en el escalón último de la carrera, bajo la tutela científica de esta gloriosa figura de la farmacología mundial. Para él, mi sincero afecto, eterna admiración y acendrada gratitud.

Mi sincero reconocimiento y aprecio al Dr. Constantino Domínguez Miján, noble persona, preclaro amigo, la mas acertada orientación en este trabajo, con la mas filial amistad.

A don Agustín Oteo H., todo eficiencia, abnegación y gentileza en la colaboración de la Cátedra de Farmacología y Terapéutica, mi perdurable agradecimiento.

CAPITULO I

RESERVA ALCALINA

Se puede definir como reserva alcalina la concentración de bicarbonato en la sangre, no obstante, dadas las dificultades técnicas para su determinación, se acostumbra a designar como "reserva alcalina", bien el contenido en total en CO₂ en plasma, bien a la capacidad o poder combinante de CO₂ por parte del plasma que son su expresión indirecta. (A. BALCELLS, 1961) (1). - Otro autor la define como "la alcalinidad global sanguínea, sobre todo ejercida por el ion bicarbonato sódico, que puede fijar o combinarse con el ácido carbónico y otros ácidos. (P. PARKERAS, 1960) (2). ROSENNO denomina reserva alcalina la cantidad de bicarbonato de que dispone la sangre en el organismo, para cumplir sus fines de regulación en el equilibrio ácido-básico. (1959)(3). VAN SLYKE y CULLEN, llamaron "reserva alcalina" a la cantidad de bases de la sangre disponibles para neutralizar los ácidos fijos, por ejemplo, el láctico, clorhídrico, etc., cuando el CO₂ entra en la sangre se libera

base y en el plasma se forma bicarbonato CO_3HNA . Por lo tanto el bicarbonato del plasma es una medida de la base sobrante después de neutralizar todos los ácidos más fuertes que el CO_3H_2 ; indica la reserva de álcali disponible para neutralizar tales ácidos. En consecuencia la cantidad de bicarbonato plasmático es una medida indirecta de la producción de ácidos fijos en el cuerpo. Si la producción del ácido aumenta, disminuye el bicarbonato, que aporta su base para la neutralización de los ácidos más fuertes. Debe notarse que la expresión reserva alcalina se refiere únicamente a la base unida como bicarbonato, no a la base total de la sangre.

Una gran cantidad de base, Na, K, Mg y Ca, hállase unida como sales de ácidos fijos, principalmente en forma de cloruro de sodio y no se desplaza con el ácido débil CO_3H_2 . Aunque los cambios en la Reserva Alcalina pueden resultar de alteraciones en la provisión total de bases del cuerpo, también pueden ocurrir con independencia de tales alteraciones, esto es, simplemente por variaciones en la distribución de base entre el ácido carbónico y los ácidos fijos.

También es importante recordar que la reserva alcalina se refiere a la cantidad absoluta de CO_2 combinado en el plasma, y no a la relación entre este valor y la cantidad de CO_2 libre de esta relación, $\text{CO}_3\text{H}_2/\text{CO}_3$

H NA, depende el Ph del plasma, por lo tanto el bicarbonato del plasma puede disminuir mucho; sin embargo si el ácido carbónico disminuye en grado correspondiente, la relación normal 1:20 se mantendrá por lo cual la concentración de iones de hidrógeno no mostrará cambios especiales. A pesar de que en el cuerpo pueden formarse grandes cantidades de ácido, está la provisión de bicarbonato que, pueden ser neutralizadas; solamente cuando se agota el amortiguador bicarbonato, resulta un cambio importante en la relación sanguínea.

Rápidamente se ajusta la relación $\text{CO}_3 \text{H}_2/\text{CO}_3$ H NA por la elevada excitabilidad del centro respiratorio a los cambios de Ph y el desplazamiento de cloruros. La menor disminución del bicarbonato del plasma por descomposición del ácido, se compensa aumentando la ventilación pulmonar; y una disminución equivalente en el numerador de la expresión anterior se equilibra eliminando CO_2 por los pulmones; por este motivo la baja tensión de CO_2 arterial y alveolar acompaña a la reserva alcalina disminuida.

Por otra parte, cuando la sangre contiene exceso de CO_2 , prodúcese un aumento compensador del bicarbonato (intercambio de cloruros). En consecuencia la elevada tensión de CO_2 arterial y alveolar, acompaña a la reserva alcalina aumentada.

Cuando el cuerpo elimina cantidades excesivas de CO₂ (por ejemplo en la respiración forzada), ocurre un desplazamiento en dirección inversa; el bicarbonato del plasma disminuye. (Best y Taylor, 1954) (4).

Equilibrio Acido Básico Normal y sus variaciones.

La sangre en estado normal, mantiene rigurosamente constante algunas de sus propiedades fundamentales y entre ellas su reacción: Ischidria. En el organismo sano el Ph de la sangre arterial varía entre 7.35 y 7.40. El valor normal del bicarbonato del plasma en la sangre venosa está entre 53 y 75 volúmenes por 100. El CO₂ libre representa la vigésima parte de este volumen, es de 2.5 a 3.5%. En estado patológico el Ph nunca llega a ser realmente ácido, esto es, menor de 7, salvo en etapas finales, por ejemplo, en el coma diabético.

Puede ocurrir disminución de la reserva alcalina con cambio pequeño o nulo de la reacción de la sangre. Los límites de ph. compatibles con la vida, probablemente no son mayores de 7.8 ni menos de 6.8. Según Houssay, estos límites son de 7.0 y 7.8. Se ha observado un ph del último valor en un paciente en coma diabético que pudo recuperarse con tratamiento de insulina. El ph de la sangre venosa durante el reposo, es inferior de 0.02 al de la sangre arterial. Los eritrocitos son

más ácidos que el plasma en 0.08 a 0.14 de Ph. (Best y Taylor, 1954) (5).

Cualquier factor que aumente la relación de ácido carbónico o ion bicarbonato, tiende a aumentar la concentración de hidrógeniones, esto es a producir acidosis, por el contrario, cualquier fenómeno que disminuya esta relación, tiende a reducir la concentración de hidrógeniones, esto es, a producir alcalosis.

El anhídrido carbónico total de la sangre es la suma del anhídrido carbónico libre y del anhídrido carbónico combinado. Existe una porción de bases que es fácilmente asequible, y es precisamente la base combinada con el ácido carbónico, como bicarbonato, la que fue denominada por VAN SLYKE, la reserva alcalina, para distinguirla de las bases totales que incluyen el sodio, el potasio, el magnesio y el calcio combinado, como cloruros y otras sales, de las que el ácido no es desplazable por el anhídrido carbónico. Se expone primeramente una muestra de sangre venosa a la acción del aire alveolar en un tonómetro, y se determina después su contenido total en anhídrido carbónico. De esta manera se obtiene se obtiene una medida aproximada de la capacidad de combinación de anhídrido carbónico y por lo tanto de Reserva Alcalina, pero para determinar exactamente esta última, es necesario sustraer a la anterior el anhídrido car

bónico libre que existe en la sangre. Este valor puede obtenerse sabiendo que la tensión de anhídrido carbónico en el aire alveolar es muy cercana a la tensión de anhídrido carbónico en la sangre arterial. Si se determina el contenido en anhídrido carbónico del aire alveolar, - puede calcularse el anhídrido carbónico libre en la sangre, a partir de la presión parcial y de su coeficiente de solubilidad (0,51). Cuando se deduce del anhídrido carbónico total el anhídrido carbónico libre, tenemos la reserva alcalina expresada en términos de capacidad de combinación de anhídrido carbónico. (Bell G., Davison N., Scarborough H., 1960).

En el estudio del equilibrio ácido básico, interesan dos constantes: la concentración de hidrogeniones expresada por su ph. y la reserva alcalina. Ambas pueden variar independientemente, ya que el ph. no depende de los bicarbonatos, sino de la relación bicarbonato-ácido carbónico.

Una disminución de los bicarbonatos no se acompaña de una modificación de ph, si se elimina una cantidad adecuada de CO₂ por los pulmones, como para mantener en la sangre la relación normal de 1,20 entre CO₂ libre y combinado. Se suele hablar en tal caso de una acidosis compensada. Del mismo modo, una ingestión de bicarbonato que aumente su concentración en la sangre, no modifica el ph. si concomitantemente se retiene CO₂ para mantener

constante dicha relación, se trata aquí de una alcalosis compensada. Esto hace entrever el importante papel desempeñado por la ventilación pulmonar y el estado de excitación del centro respiratorio en el mantenimiento del equilibrio ácido-básico normal, y en algunas de sus desviaciones patológicas.

El ácido que más se forma en el organismo, como resultado de su actividad metabólica, es el ácido carbónico (400 a 460 litros, o sea 800 a 900 gramos diarios de CO_2), sin embargo, esto no modifica el equilibrio ácido-básico normal, debido a la facilidad con la cual se elimina a medida que se produce. (HOUSSAY, 1958). (7)

Quando los ácidos se apoderan de la reserva alcalina (bicarbonato), el CO_2 H, es desplazado de ella, la reserva alcalina desciende. En cambio, cuando existe alcalosis, el bicarbonato aumenta y es neutralizado por abundante CO_2 H. De la reserva alcalina aumentada, puede desprenderse abundante CO_2 , al tratarla con un ácido fuerte. Con todo, el bicarbonato no es la única base tampón de ácidos. Los fosfatos, proteínas y hemoglobina son también sustancias con poder amortiguador de pH. (FARRERAS, 1960) (8).

La presión de anhídrido carbónico puede cambiar rápidamente con la ventilación pulmonar, así puede producirse un contenido anormal de bicarbonato (o de dióxido

de carbono) en presencia de una base tampón normal. Este es el factor primario de los trastornos respiratorios - del equilibrio ácido básico. Los dos factores que principalmente regulan el organismo son: 1) la presión de anhídrido carbónico arterial (o alveolar) y 2) la base tampón de la sangre total. En consecuencia se ha creado - una clasificación de las acidosis y alcalosis en "respiratorias" (trastornos primarios de la presión de CO₂) o "metabólicas" (trastornos primario de la base tampón de la sangre) (JOHN H. SEABURY, 1956) (9).

Desviación del Equilibrio ácido-básico. Acidosis y Alcalosis.

La definición de estos dos términos ha dado lugar a muchas confusiones. ROBERTO denomina estados de Acidosis y Alcalosis, aquellas situaciones del organismo, en las cuales, el equilibrio ácido-básico y el pH general - del medio interno exteriorizado por la sangre tiende a alterarse dentro de las cifras normales de 7.4, hacia el lado alcalino o hacia el lado ácido. El síndrome de acidosis, se denomina también de acidemia, término que engloba una mayor especificidad con respecto a la alteración ácido-básico sanguínea, el de alcalosis también se suele designar por otros autores como el de alcalemia. - Existe todavía un estado que se denomina de Cetosis que es en realidad un estado de acidosis pero en el cual la

causa estriba en un aumento de determinados ácidos grasos en la sangre (ROMERO, 1959) (10).

Para estudiar las desviaciones del equilibrio ácido-básico deben determinarse los dos factores que intervienen: La reserva alcalina y el Ph, que pueden variar independientemente.

La reserva Alcalina puede ser normal, elevada o disminuida, y el Ph a su vez puede hallarse en una de esas tres posibilidades. De la combinación de esas tres variantes para cada uno de los dos factores, se originan nueve estados posibles de ser encontrados en la práctica y que señalaremos mas adelante. Es la existencia de estas dos variantes, la causa de cierta confusión acerca del significado exacto de los términos acidosis y alcalosis, para designar los estados patológicos de este equilibrio. La palabra acidosis no significa que la sangre sea realmente ácida, pues un ph. menor de 7 en dicho líquido es incompatible con la vida. La palabra acidosis empleada en forma imprecisa, podría servir para designar una disminución del Ph. o bien una disminución de la Reserva Alcalina, y la palabra alcalosis, los estados opuestos. (HOUSSEY, 1958) (11).

El término acidosis se ha empleado por lo menos con dos significaciones. El término fue propuesto originalmente por NAUNYN para designar la producción de meta-

bolitos; ácidos normales, los ácidos Bihidroxi-butírico y acetoacético, en el cuerpo el término se utilizó mas tarde por VAN SLYKE y CULLEN, para significar simplemente - una disminución de la reserva alcalina (Bicarbonato del plasma) por debajo del nivel normal. (BEST y TAYLOR, 1954) (12).

PONS (13) conceptua por alcalosis un trastorno metabólico del equilibrio iónico en el que el Ph del medio interno tiende a sobrepasar las cifras de 7,3 - 7,4 que considera normales; y acidosis a una perturbación - del equilibrio iónico (dishidria) con tendencia a disminuir el Ph por debajo de 7,3 a consecuencia de pérdida - de bases o bien aumento de ácidos, (al disminuir su eliminación o absorción) (14).

SEABURY, (1956) (15), aplica el término de acidosis verdadera a la circunstancia de un "déficit de álcali" (medido por el contenido de anhídrido carbónico) - sin que sea anormal el Ph de la sangre o bien que éste, esté disminuido; y alcalosis cuando hay un "exceso de álcali" sin variación de Ph, o pudiendo estar elevado. Si el Ph de la sangre es anormal, hay alcalosis (elevación) o acidosis (disminución), sea cual sea el contenido de - anhídrido carbónico en el plasma.

Variaciones posibles del equilibrio ácido-básico.- Según VAN SLYKE.

La reserva alcalina puede ser normal, elevada o disminuida, y el ph, a su vez, puede hallarse en una de estas tres posibilidades, resultando de la combinación de las tres variantes para cada uno de los dos factores, nueve posibilidades (ocho anormales y una normal) que han sido descritas por VAN SLYKE, aunque en realidad este autor para evitar confusión con respecto al uso de los términos acidosis y alcalosis, los suprime y usa en su reemplazo los de disminución o exceso de álcali, que a su vez pueden ser compensados, con ph alto, o con ph bajo. Estas variaciones son:

1) Exceso de álcali no compensado. Hay un aumento de bicarbonato sin aumento proporcional de $\text{CO}_3 \text{H}_2$, por lo tanto el ph es elevado por encima de lo normal - (ingestión elevada de bicarbonato de sodio, vómitos inagraciables, lavados gástricos repetidos).

2 y 3) Déficit de CO_2 , no compensado. Hay una disminución de CO_2 libre sin una disminución proporcional de CO_2 fijo, por lo tanto el ph es elevado. (Hiperventilación provocada por disminución de oxígeno, por la fiebre o baños calientes). A este estado suele dársele el nombre de alcalosis gaseosa, porque la causa inicial del desequilibrio se debe a una pérdida excesiva de CO_2 disuelto, que es eliminado como CO_2 gaseoso.

4) Exceso de CO_2 o álcali compensado, aquí exig

te un aumento proporcional de CO₂ fijo y libre, por lo tanto la reserva alcalina es alta y el pH es normal. Las causas que lo provocan son las mismas que producen el -desequilibrio de la variación uno, aunque menos pronunciados.

5) Normal el contenido en CO₂ fijo (reserva alcalina) y libre, y el pH son normales a la presión barométrica que corresponde al nivel del mar.

6) Déficit de álcali o de CO₂ compensado. Hay una disminución proporcional de CO₂ fijo y libre, y por lo tanto el pH es normal. Este estado se inicia de dos maneras, ya sea por un déficit de álcali o bien por un déficit de CO₂.

7 y 8) Exceso de CO₂ libre no compensado. Hay aquí un aumento de CO₂ libre sin aumento proporcional de bases, por lo tanto el pH baja, se le denomina acidosis gaseosa, pues el desequilibrio inicial se debe a retención de CO₂ libre (neumonía, depresión del centro respiratorio por tóxicos, ej. la morfina, en las afecciones cardíacas descompensadas.

9) Déficit de álcali no compensado. Hay una gran disminución de bicarbonatos en la sangre, sin una disminución proporcional del CO₂ libre, por lo tanto, el pH es bajo (estados graves del coma diabético y en los terminales de la acidosis nefrítica, anestesia muy profunda y ciertas formas de insuficiencias cardíacas.

Las variaciones posibles del equilibrio ácido/base, son una consecuencia o un síntoma y no siempre una causa de alteraciones funcionales mas o menos graves, y no representan aisladamente una causa fundamental en la gravedad del estado patológico, dos ejemplos aclararan lo que precede. En el coma diabético la disminución de la reserva alcalina puede llegar a ser considerable, y con la administración de bicarbonato puede corregirse el desequilibrio ácido-base, pero no por ello se modifica la gravedad del cuadro clínico. En la asfixia profunda en que existe una "acidosis" por retención de CO₂, el tratamiento se realiza administrando aún mas CO₂ bajo forma de mezclas de O₂ y CO₂ con el objeto de excitar el centro respiratorio (HOUSSAY, 1958) (16).

Al considerar algunos de los estados ácidos-básicos expuestos, resulta evidente que el empleo de los términos de acidosis y alcalosis, para indicar respectivamente, aumento o disminución en el bicarbonato del plasma, es equívoca, ya que la sangre no permanece ni más ácida, ni menos alcalina que normalmente, así por ejemplo en 2), la eliminación de CO₂ puede tener por consecuencia cierto grado de disminución compensadora de CO₃ H Na. De ahí, que en la disminución en la reserva alcalina podría justificarse entonces el calificativo de acidosis, aunque la sangre en realidad estuviese mas alcalina que normal-

mente. Por otra parte en 8), la sangre es menos alcalina que normalmente, y sin embargo, podría tener lugar - cierto aumento compensador en la reserva alcalina. Así pues, el término alcalosis se aplicaría dando una idea errónea del verdadero estado del equilibrio ácido(base. En atención de la ambigüedad de estos términos y la confusión que se origina de su uso, el British Medical Research Council, ha recomendado que se use el término acidemia para un estado en el cual el ph ha disminuido y - el término acidosis se limite para indicar disminución - de la reserva alcalina sin alteración del ph. El término alcalosis, sería conservado para indicar el estado inverso, esto es, un aumento de la reserva alcalina. Alcalemia indicaría aumento del ph en la sangre. (BEST y TAYLOR, 1954) (17).

Mecanismo de Regulación del Equilibrio Ácido-Básico.-

El ph normal de la sangre varía de 7,30 a 7,45 y la reserva alcalina varía entre 50 y 70 volúmenes por ciento de CO₂. (HOUSSAY) (18); de 53 a 75 cc. de CO₂ por 100 cc. según BALCELLS-GORINA (1961) (19); 60 volúmenes de CO₂ por 100 cc = mEq por litro según FARRERAS (20) - (1960); los valores normales según Spinetti-Berti, desde 53 a 77 cc. por 100, siendo valor medio el de 65 volúmenes por 100 cc. de CO₂. En los niños suele ser mas bajo,

por término medio 50 cc. por 100, y fisiológicamente hay variaciones en el transcurso del día, aumentando la reserva alcalina después de las comidas, derivado de la eliminación o sustracción del ácido clorhídrico de la sangre, para la digestión en el estómago. También en el sueño existe un aumento de la reserva alcalina como consecuencia de la menor ventilación pulmonar. (ROMERO, - 1959) (21)

Aparte de estas variaciones normales, el organismo produce constantemente sustancias ácidas y alcalinas como resultado del metabolismo intermedio o final de los elementos. Los ácidos que se producen son: en primer término el CO₂ como resultado final de la combustión del carbono. Las albúminas dan lugar a la formación de aminoácidos que desaparecen ya sea por oxidación o porque sirven para reconstruir moléculas de proteínas. Los aminoácidos que contienen azufre dejan ácido sulfúrico como residuos de su metabolismo. El metabolismo del glucógeno da lugar a la formación de ácido láctico, pero este desaparece al reconstituirse el glucógeno. Ciertos elementos como el cacao, las espinacas, etc. liberan ácido oxálico.

Las bases que se liberan en el organismo provienen sobre todo de los alimentos vegetales, ricos en sales de ácidos orgánicos, por ej., en el caso concreto -

del citrato de Na, el ácido cítrico es metabolizado en el organismo y transformado en CO₂ y H₂O, dejando el ion Na, que en presencia de CO₂ y H₂O forma bicarbonato de sodio. Esto explica la razón por la cual la orina de los herbívoros es alcalina, y las bases que dicha alimentación trae en exceso son el K, el Ca y el Mg.

Para mantener los dos factores del equilibrio ácido básico (ph y reserva alcalina), dentro de sus valores normales, los ácidos o bases que estén en exceso deben eliminarse. Los mecanismos de regulación existentes, permiten reconocer que el organismo está mejor organizado para neutralizar y eliminar ácidos que bases.

Con respecto a las secreciones, es necesario distinguir las recremencias, cuyo producto de secreción es destinado a ser reabsorbido (jugo gástrico, saliva, bilis), de las excremencias, cuyo producto es eliminado al exterior (orina, heces, sudor, etc.). Por ejemplo, entre las del primer grupo no influyen en forma definitiva sobre el equilibrio ácido-básico, la secreción ácida del estómago o la secreción alcalina de la bilis y del jugo pancreático, salvo en condiciones patológicas. Así, los vómitos repetidos, empobrecen al organismo en cloro y aumentan proporcionalmente su contenido en sodio, por otra parte una fístula biliar empobrece, a la larga (si no se toman las precauciones adecuadas) al organismo en bases, y desvía el equilibrio en el sentido de la aci

dez. (HOUSSAY, 1958) (22).

Los factores de regulación del equilibrio ácido básico conocidos son 5: Sanguíneo, respiratorio, renal, intestinal y tisular.

Factor sanguíneo. Interviene el plasma por contener mezcla reguladora, y los hematíes por la hemoglobina y por la permeabilidad a los aniones, particularmente el desplazamiento glóbulo-plasmático del cloro.

Factor respiratorio. Interviene aquí la sensibilidad del centro respiratorio que al influir sobre la ventilación pulmonar, aumenta o disminuye la eliminación del CO₂ para mantener dentro del valor tolerado la relación CO₂ libre/CO₂ combinado. La respuesta respiratoria es tan sensible, que un aumento brusco de un mm. en la tensión parcial del CO₂ aumenta en un 70% la ventilación pulmonar. El papel del aparato respiratorio en la regulación del equilibrio ácido básico está en relación estrecha con la regulación respiratoria.

Factor renal. Así como el pulmón es el principal emisor del CO₂, el riñón es el principal órgano depurador de ácidos y bases fijos; la secreción renal es selectiva, y el riñón puede sebragar orina a muy distintos ph, de acuerdo con las condiciones del momento. Los ph extremos a que puede alcanzar la orina son 4,8 a 7,4. La intervención del riñón en la eliminación de ácidos es

doble: 1^a, por eliminación selectiva de valencias ácidas y 2^a por formación de amoníaco.

Si en el organismo se forman productos de desecho como consecuencia del metabolismo normal o en condiciones patológicas (cuerpos cetónicos), o en la ingestión de ácidos fijos (sulfúrico, clorhídrico, fosfórico) o de sales acidógenas (cloruro de amonio, cloruro de calcio), el exceso de valencias ácidas es eliminado selectivamente por el riñón, y la orina se vuelve ácida.

Esta capacidad del riñón para concentrar ácidos, tiene un límite, y ya se ha visto que el pH ácido en la orina solo puede alcanzar a 4.8. Esta capacidad para concentrar ácidos es por lo tanto relativa, y si los ácidos a eliminar son ácidos fuertes o excesivos en cantidad, deben ser eliminados con una proporción adecuada de bases, con lo cual se corre el peligro de disminuir la reserva alcalina del organismo.

Esto se aclarará con un ejemplo. Si una persona ingiere HCL en cantidad suficiente (muy diluido, porque de lo contrario es un cáustico peligroso), este será eliminado por la orina, pero no como HCL, porque ello significaría llevar el pH de la orina a un valor inferior al límite fisiológico. Por lo tanto el ion cloro, debe ir unido a una base y si esta base es sodio, que proviene de los bicarbonatos (o reserva alcalina) del organismo, la excreción del CL trae como consecuencia una disminu-

ción de esta reserva de álcali. Por suerte, esto se observa solo en casos excepcionales, debido a la propiedad que posee el riñón de fabricar amoníaco.

Así pues, el riñón desempeña un papel importante en la regulación de la concentración de hidrogeniones en el plasma. Cuando la producción de ácidos por el organismo está aumentada, el exceso de ácido se elimina por la orina. Tres factores parecen regular la cantidad de eliminación de ácidos por la orina, a saber: la cantidad de amortiguador existente en el filtrado glomerular, la naturaleza de dicho amortiguador y la reserva alcalina del plasma (no su ph). La excreción de ácido también está regulada por la formación de amoníaco por el riñón, así como por la variación en la relación de los fosfatos mono y dibásicos de la orina. (L. H. STARLING, 1955) (23).

Factor Intestinal. El papel del intestino en la regulación del equilibrio ácido-base es poco conocido. Se sabe que el intestino elimina algunos cationes, en particular Ca y Mg, pero es difícil apreciar si interviene selectivamente para contribuir al equilibrio, y hasta el probable, que por lo menos en ciertas circunstancias, no intervenga en colaboración con otros órganos. Así por ejemplo, si se administra cloruro de calcio en dosis suficiente, el catión es eliminado en gran proporción por el intestino bajo forma de bicarbonato, disminuyendo

así la reserva de álcali. En esta acidosis por cloruro de calcio, el intestino, lejos de contribuir a realizar el equilibrio, es el causante del desequilibrio por eliminación selectiva del cation Ca.

Factor tisular. Los tejidos intervienen en la regulación del equilibrio ácido-base, pero sus leyes y su mecanismo son desconocidos. Los elementos de juicio que permiten apreciar la desviación (pH y reserva alcalina) se determinan en la sangre, pero es bien sabido que la sangre, solo constituye aproximadamente un 7% del peso del cuerpo. Probablemente existen estados de equilibrio entre células y medio interno, análogos a los que existen entre glóbulos rojos y plasma.

Si bien no se conocen las leyes que los rigen, se conocen algunos elementos de juicio que permiten imaginar la intervención de los tejidos en la regulación del equilibrio ácido-base. Puede observarse, como por ejemplo, una disminución de la reserva alcalina en la asfixia, y también en la ingestión de ácido clorhídrico. En este último caso, la disminución de reserva alcalina es la consecuencia de una intoxicación ácida; en aquel se debe a un desplazamiento de las bases que han desaparecido de la sangre. La respiración de CO₂ en proporción adecuada con oxígeno, mejora rápidamente el estado de asfixia, con recuperación de la reserva alcalina normal; en cambio es muy peligrosa en la acidosis por ingestión de

ácido. Ello obliga a ser cuidadoso en la elección de los términos con que se designe los estados de desequilibrio, y a este respecto G. Henderson prefiere no utilizar la denominación de acidosis anfótica, pues según este autor no puede llamarse acidosis, lo que solamente es un desplazamiento de bases.

Es de suponer que existen otros factores que intervienen en la regulación del equilibrio ácido-base, pero son aún menos conocidos; es difícil pensar que la secreción sudoral desempeña un papel activo, porque el producto de su secreción no elimina selectivamente cationes o aniones, como sucede con la orina.

Las glándulas suprarrenales tienen un importante papel por sus hormonas, en el equilibrio del Na y del K. (HOUSSAY, 1958) (24).

Ante un estado de presunta acidosis o alcalosis se deben de realizar los siguientes estudios:

1) Estudio de la reserva alcalina, la cual cuando se trata de alteraciones no respiratorias, sino metabólicas, siempre aparece disminuida en la acidosis y aumentada en la alcalosis. Por el contrario en estados de forma respiratoria, aparecerá aumento de la reserva alcalina, en acidosis y disminuida en alcalosis.

2) Análisis de orina, que será ácida en las acidosis, y alcalina en las alcalosis. En las acidosis está

nica aparecerá acetona.

3) Debe estudiarse el grado de intensidad del desequilibrio ácido-básico, primeramente por la reserva alcalina, y segundo en los estados ya graves, por el pH, que como hemos visto, solo en estas fases descompensadas se altera levisimamente.

4) Debe investigarse la etiología o causa del disturbio ácido básico, ya que la pauta terapéutica que el clínico elija posteriormente, debe de recaer siempre sobre un tratamiento etiológico.

5) En los estados de coma, como dice Letona, el coma acidótico es estuporoso, adinámico y disarético, mientras que el calórico es confusional. (ROMERO, 1959), (25).

Principales Estados Acidóticos y Alcalóticos.

Los estados acidóticos tienen interés clínico, pero menos del que hace unos años se suponía, salvo los cuadros acidóticos que los estudios modernos han modificado. Se manifiestan clínicamente por tres cuadros clínicos distintos, pudiendo ser pasajeros o terminar en el coma, y ser: el síndrome respiratorio, síndrome nervioso y síndrome digestivo. Entre los principales estados acidóticos están:

La acidosis diabética, que aparece en fases graves de la diabetes. Débese a la incapacidad del orga

nismo diabético para metabolizar completamente los hidratos de carbono.

Acidosis por hiperinsulinismo. La insulina metaboliza el azúcar hemático y tisular, si hay un exceso de insulina y un exceso, por tanto de consumo de azúcar hemático y las reservas glucogénicas del organismo no son suficientes para compensar este exceso de consumo, la combustión de grasas y albúminas se hará imperfectamente, se producirá una acidosis por hipoglucemia. Se da pues, el hecho paradójico de que la misma insulina, que cura - gran número de enfermos la acidosis, la provoque en otros.

Acidosis paroxística del niño. (Vómitos cíclicos acidóticos) Se debe esta acidosis a una insuficiencia hepática, generalmente constitucional, y pasajera, sobre la que actúan infecciones desencadenantes. Se supone - que en estos hígados la reserva de glucógeno es pobre.

Acidosis gravídica. (Vómitos gravídicos). Aparece sobre todo en mujeres con debilidad constitucional del hígado o que han padecido anteriormente enfermedades hepáticas.

Acidosis en las infecciones, en infecciones lagas.

Acidosis en las intervenciones quirúrgicas, la acción de los anestésicos generales, empobrece el hígado en glucógeno, y puede producir acidosis. La dieta, tam-

bién contribuye al accidente acidótico.

Acidosis por deshidratación, se observa principalmente en niños con diarreas copiosas, se produce por un mecanismo complejo. En el adulto se produce acidosis en el cólera y en los vómitos copiosos de los tabéticos.

Acidosis de la insuficiencia suprarrenal. Constituye uno de los principales accidentes terminales de la insuficiencia suprarrenal (Marañón y Morros). Se debe a la pérdida de bases, a la deshidratación, a la perturbación de la función renal (Jiménez Díaz).

Acidosis en la insuficiencia hepática. Los estados de debilidad congénita del hígado y las distintas enfermedades hepáticas, predisponen a la acidosis, por la pobreza de glucógeno en la célula hepática, que se desencadena con las infecciones o intoxicaciones.

Acidosis del ayuno y de la dieta escasa en Hid. de C. En ayuno completo, y en dietas prolongadamente pobres en hidratos de carbono (régimen de adelgazamiento, infecciones largas, etc.

Acidosis por hipoglucemia. Resumiendo bajo este nombre, varios de las formas de acidosis anteriores, porque esta denominación a juicio de Marañón, expresa una patogenia común a varias formas clínicas de acidosis y - sirve de guía al tratamiento.

Acidosis Renal. En las fases avanzadas de las

nefritis crónicas, esclerosis renales, tuberculosis renal, riñón poliquístico, calculosis grave, etc. se produce una acidosis de intensidad generalmente proporcionada a la azotemia. En las nefrosis pura no suele haber acidosis.

Acidosis gaseosas. Se llaman así las producidas por acúmulo excesivo de CO₂ en la sangre, siempre - que la ventilación pulmonar es insuficiente como es en las enfermedades respiratorias y circulatorias, que producen anoxia, intoxicaciones por drogas que disminuyen la excitabilidad de los centros respiratorios bulbares; en el sueño hay acidosis gaseosa fisiológica.

Los Estados Alcalóxicos. tienen una importancia clínica mas discreta que la acidosis. En los organismos sensibles se acusa por vagos síntomas, difíciles de interpretar anorexia, astenia, estado nauseoso, abrumación intelectual, etc. no hay como en la acidosis, tendencia a la deshidratación, sino por el contrario, tendencia a la hidratación excesiva de los tejidos. Solo se manifiesta con precisión la alcalosis, cuando aparece la tetania. La alcalosis se confirma clínicamente, solo por la elevación de ph. y sobre todo en la práctica corriente, por la elevación de la reserva alcalina. Como principales estados acidóticos, que se presentan en clínica, están los siguientes:

- 1) Alcalosis en las estenosis del píloro o de las porciones altas del intestino con vómitos muy copiosos, que a consecuencia de la pérdida intensa del ion ácido Cl (hipocloremia), dan lugar a la alteración alcalótica.
- 2) Alcalosis en muchos sujetos hipocalémicos, hallazgo frecuente en la actualidad.
- 3) Alcalosis en los estados alérgicos, muy inconstante.
- 4) Alcalosis en las Hepatitis agudas ictericas.
- 5) Alcalosis por hiperventilación pulmonar, que se observan en la hiperventilación voluntaria, en las formas respiratorias de la encefalitis letárgica (hiperventilación involuntaria), en los estados de ansiedad con frecuencia acompañados de acidosis gaseosa se produce una hiperventilación involuntaria compensadora, que si se exagera, puede ocasionar alcalosis. (Tendencia alcalótica en el mal de las alturas). (MARANON, 1961) (26).

CAPITULO II

GLUCEMIA

Metabolismo de los Hidratos de Carbono. Antes de referirnos a la glucemia y glucosa en particular, consideramos conveniente hacer una glosa de los hidratos de carbono y su metabolismo, y generalidades referentes a los mismos.

Generalidades. Los hidratos de carbono, también denominados glúcidos y glícidos, constituyen el material energético por excelencia para la dieta humana; forma parte del 50 al 60% de la alimentación del hombre, y en las clases mas modestas o humildes, llega a constituir casi el 80% de la dieta, debido esto a que existen en una mayor proporción en las moléculas de los alimentos vegetales, y en especial en los feculentos, harinas y cereales. Por ello mismo, la mayoría de los pueblos y razas, tienen siempre una dieta rica en hidratos de carbono, que en unos países es el pan o las patatas, en los orientales es el arroz, en otros el maíz, etc. Cada gramo de hidrato de carbono puro (que no hay que confundirlo con un gramo de alimento), tiene un poder calórico de

4 calorías, y desde un punto metabólico, los hidratos de carbono, constituyen el fundamento del metabolismo energético en potencial o de depósito.

Los distintos alimentos, en especial vegetales, pero en general casi todos los alimentos de la dieta humana, poseen hidratos de carbono en mayor o menor proporción, y ello es apreciable en las tablas de contenido en distintos principios inmediatos de los distintos alimentos. Son denominados también cuerpos ternarios, porque en su constitución entra el C, H, y el O, con la particularidad que el H y el O, entran siempre en la misma proporción que entran en el agua, por tanto como H₂O. Por ello mismo, la fórmula general de los hidratos de carbono es C_n (H₂O)_n. (ROMERO, 1959) (27).

Aunque hay carbohidratos en muy diversas formas en alimentos básicos, solo unos pocos tienen importancia cuantitativa para la alimentación humana; de los muchos polisacáridos, solo los almidones, dextrinas y glucógenos resultan fácilmente digeribles, y llegan a constituir aproximadamente la mitad del ingreso corriente de glucósidos. Las principales fuentes son los granos, legumbres y tubérculos. La otra mitad proviene de alimentos que contienen monosacáridos o disacáridos, como la sacarosa del azúcar, melazas y jarabes de arce, la lactosa de la leche y productos lácteos, la maltosa de la malta y la glucosa y levulosa de las frutas, miel y jarabe de maíz.

A veces se incluye el alcohol etílico entre las fuentes de glúcidos, pero su oxidación no sigue la vía de los carbohidratos; la energía producida no parece disponible para sustitución cuando es imprescindible la de origen glúcido, y su ingestión tiene poca influencia sobre las necesidades insulínicas en el diabético. (RICKETTS y GOLDINGER, 1956) (28).

Digestión de los carbohidratos. En la digestión de los carbohidratos, los almidones y polímeros se desdoblan en sus monosacáridos componentes. Para ello debe añadirse una molécula de agua a la sustancia en el sitio donde se unen dos monosacáridos sucesivos. Este es un fenómeno de hidratación, opuesto al de deshidratación por el cual se combinan entre sí los monosacáridos. Las secreciones del aparato digestivo y contienen enzimas que catalizan esta hidratación.

La digestión de los carbohidratos mas comunes en la dieta son: los almidones, lactosa y sacarosa, se resume de la manera siguiente. Los almidones, otros carbohidratos de moléculas largas son digeridos principalmente por la ptialina en la saliva y la amilasa del jugo pancreático, y quizás en cierta medida por el ácido clorhídrico en el estómago, y la amilasa intestinal en el intestino delgado. De estas reacciones suele resultar el disacárido maltosa.

Las secreciones intestinales poseen las enzimas maltasa, lactasa, y sacarasa, que desdoblan la maltosa, la lactosa y la sacarosa en sus monosacáridos respectivos. Los productos resultantes de la digestión de carbohidratos son glucosa, lactosa y fructuosa. La lactosa de origen exclusivamente al monosacárido glucosa, que constituye asimismo el 50 por 100 de monosacáridos procedentes de los carbohidratos restantes; así pues, es patente que esta sustancia es el producto final mas abundante de la digestión de los carbohidratos. En general, 80 por 100 de los monosacáridos formados por la digestión son glucosa, 10 por 100 galactosa, y 10 por 100 fructosa. (GUYTON A. 1960) (29). Los monosacáridos ingeridos pasan directamente a la sangre sin ningún proceso previo de transformación por el aparato digestivo. Los disacáridos son desdoblados en glúcidos simples a distintos niveles: la sacarosa, por hidrólisis ácida en el estómago, y la lactosa y la maltosa, por acción enzimática en el intestino delgado en medio alcalino. Los polisacáridos (almidón, glicógeno y dextrinas) son inicialmente atacados en la cavidad oral por una amilasa, la ptialina, secretada por la glándula parótida, convirtiéndolos en dextrina y maltosa, desdoblamiento que puede continuar, hasta el final, en el estómago, si se detienen allí el tiempo suficiente. Pero como generalmente la víscera gástrica se vacía antes que esto ocurra, su digestión fi

nal se lleva a cabo en el intestino delgado por medio de fermentos específicos: la amilasa del jugo pancreático, y la amilasa, maltasa, invertasa y lactasa secretadas - por las glándulas intestinales, que desdoblan aquellos - glúcidos hasta el grado de monosacáridos. Los restantes polisacáridos llegan inmodificados al intestino grueso, donde es posible que por la acción fermentativa de la - flora bacteriana sean despolimerizados en glúcidos absor- bibles. (FONS P. 1958) (30).

Absorción. Después de su digestión, los hidra- tos de carbono, se absorben en el hombre al estado de mo- nosacáridos: glucosa, levulosa y galactosa; la absorción tiene lugar en el intestino delgado, siendo insignifica- te en el estómago (salvo experimentalmente con solucio- nes concentradas) y es muy escasa en el intestino grueso. El paso de los azúcares es unidireccional, es decir, de la luz intestinal a la sangre, y su velocidad de absor- ción es diferente para cada uno; así, si consideramos - 100 la cantidad de glucosa absorbida en la rata en la uni- dad de tiempo, la de otros azúcares es: galactosa 110, - levulosa 43, manosa 19, xilosa 15, arabinosa 9, (CORI). La absorción de las dos primeras hexosas citadas, la glu- cosa y la galactosa, es mucho mas rápida que la de las demás azúcares. Esta absorción selectiva mayor, desapa- rece enfriando al animal (entre 0° y 20° C) o en varias

insuficiencias endocrinas (adrenal, tiroidea o hipofisaria) o por acción de algunos tóxicos; en esos casos todos los azúcares se absorben con igual velocidad. El mecanismo de absorción selectiva no está del todo aclarado, pero muchos hechos apoyan la hipótesis (VERZAN) de que es debida a una fosforilación de la glucosa y galactosa, mientras que los demás azúcares se absorberían por simple difusión.

La tiroidea desempeña un papel manifiesto en la velocidad de absorción selectiva de la glucosa y en especial de la galactosa, puesto que ella es mas lenta en la insuficiencia tiroidea y está muy acelerada en el hipertiroidismo. En la insuficiencia suprarrenal hay poca absorción selectiva de glucosa, que se corrige con hormonas corticoadrenales o dando solamente cloruro de sodio. (HOUSSAY, 1958) (31).

Cada día es mayor el número de pruebas de que la absorción de azúcar puede proseguir cuando hay un gradiente de concentración, eso es, cuando la concentración es menor en la luz del intestino delgado que en la sangre. Durante la absorción de glucosa y fructosa, hay aumento de la cantidad de fosfato esterificado en la mucosa intestinal, pero esta fosforilación está mas relacionada con el metabolismo que con la absorción. Sin embargo, Sundsgaard ha sugerido que la concentración relativamente elevada de fosfato esterificado en la mucosa integ

tinal durante la absorción de fructosa, puede ser debida a la lentitud en la desfosforilación, y así se explicaría la bien conocida tardanza en la absorción de este azúcar.

Los procesos de fosforilación de los glúcidos, están regidos por la hormona cortical suprarrenal, habiendo comprobado los investigadores VERSAR y LASZT, que la absorción de la glucosa y la galactosa, cesa cuando se extirpan las glándulas suprarrenales, y en cambio se restablece inyectando extractos corticales e incluso corticoesterona sintética. Este tipo de absorción es peculiar de la glucosa y de la galactosa y no afecta a los demás glúcidos, cuya absorción no es selectiva. Estos se absorben por simple difusión, dependiendo la rapidez de la misma de su concentración, mientras que la glucosa, galactosa y levulosa, se absorben a un ritmo fijo para cada uno de ellos, independientemente de su concentración. (GALLART F., VALLO J., PI FIGUERAS J., 1958) (32).

Por considerarlo oportuno, incluimos aquí la nota insistente del Dr. T. Duran Quevedo, respecto de la función preponderante que parece estar adquiriendo la levulosa y fructosa en el metabolismo intermedio de los glúcidos. (BEST Y TAYLOR, 1954) (33). Aunque puedan considerarse como precursores en el desarrollo de estas ideas, las observaciones de KULZ, (1874) (34) sobre el

individuo diabético que había ingerido levulosa; las de MINKOWSKI, (1893) (35) con respecto a la acumulación de glucógeno a partir de la levulosa en el perro diabético, y las de VON NOORDEN (1907) (36) que como comprueba aquella afirmación de MINSKOWSKI en el hombre diabético, es preciso referirse a los esfuerzos experimentales de GRIF FITH y WATERS (1936) (37), que parecen probar que es probable prolongar la vida de los animales esviserados o hepáctomizados por la inyección de levulosa, y a los trabajos de NUTTER y MURLIN, (1941) (38), relativos a que las ratas en inanición y sometidas a un trabajo fatigoso, se recuperaban mejor por la administración de levulosa - que por la de glucosa. Ya a partir de 1946, DURAN y colaboradores (39) publicaron la presencia de levulosa en la sangre humana normal y también creyeron haber demostrado que en el hombre, la ingestión de 1.75 gramos de sacarosa, en solución al 40% en agua destilada, ocasionaba una elevación moderada de los reductores totales de la sangre y perdidos por la orina que resultaba indosidicable. Pero si la glucosa era el glúcido empleado en aquellas condiciones, la presencia de reductores totales en la sangre se elevaban notablemente, su normalización se demoraba no menos de dos horas y la pérdida por la orina podría alcanzar hasta el 15% de la glucosa ingerida. En 1950, Weinstein, (40 y 41) publica una serie de informes experimentales, en los cuales se afirma la superioridad

del azúcar invertida o sacarosa invertida con relación a la glucosa, cuando se empleaban en las mismas concentraciones por la vía endovenosa. Así queda confirmada la tesis de DURAN QUEVEDO de 1946, que considera superior la administración de sacarosa a la de glucosa. Y también WEICHSSELBAUM, ELWAN y LUND, (1950) (42) habían afirmado la superioridad de la levulosa sobre la glucosa, administrado por la vía endovenosa. Estos investigadores tuvieron una gran repercusión en el mundo médico, al extremo que en el año de 1951, fueron dedicados dos editoriales de "The Journal of American Medical Association", a destacar aquellos informes experimentales. (43, 44).

Durante el año de 1951, CHERNICK y CHAIKOFF, señalan algunas diferencias en el metabolismo de la glucosa con respecto al de la levulosa (45). Y poco después CHERNICK, CHAIKOFF y ABRAHAM (46) localizan el sitio de acción de la insulina en el metabolismo de los glúcidos, circunscrita a la etapa inmediata anterior, al momento en que aparece el 6 fosfato de fructo furanosa. Así podría explicarse la superioridad mía en los individuos diabéticos.

En el año de 1951, DURAN QUEVEDO (47) desarrolla un método para valorar la levulosa en la sangre normal, y en 1952 de acuerdo con el informe de MILLER, DRUCKER, OWENS, CRAIG y WOODWARD (48), no solamente se con-

firma la presencia de pequeñas cantidades de levulosa en la sangre normal y en la sangre de individuos diabéticos, sino que también se asegura que el metabolismo de la levulosa no es influido por la insulina, por lo cual resulta que la levulosa es utilizada de igual manera por el individuo normal y por el diabético.

También ha sido estudiado el transporte de levulosa por la placenta humana, de acuerdo con la experiencia de HAGEMAN y VILLE (1952) (49), en la cual se confirma una vez más, la presencia de levulosa en individuos normales y se anota que en el cordón umbilical, en el momento del nacimiento del niño, existe un 45% más de levulosa que en la sangre materna en igual momento.

GLUCOSA. Su distribución en el organismo y Metab.

Se denomina glucemia, la cantidad o tasa de glucosa en sangre, normalmente es de 0,80 a 1 grs. por 100, y cuando se eleva por encima de 1,4 se denomina hiperglucemia y cuando disminuye de 0,80 se denomina hipoglucemia. Como toda constante bioquímica de la sangre, es una cifra que mantiene un admirable y rítmico equilibrio a pesar de las constantes fluctuaciones que está sufriendo en el organismo por la gran cantidad de factores que intervienen en su regulación y proporción glucémica.

La glucosa una vez que ha ingresado en el intestino, luego va a formar parte de la glucemia sanguínea y desde ella marcha al hígado (que también lo hace por -

la vía directa o porta), quien va a ser el que polimerizado por procesos también de fosforilización, la transformará en glucógeno, material de almacén o de depósito de los hidratos de carbono; marcha a los tejidos en especial el conectivo, incluso puede pasar por el propio hígado como una constante mas de la sangre que le baña, entrando por la arteria hepática y saliendo por las venas suprahepáticas, sin que sea retenida por el hígado.

Una parte de la glucosa, pasa por la circulación renal a través de los glomérulos renal y filtrado renal, donde es absorbido a nivel de las células de los túbulos renales, por medio también de procesos de fosforilización y es de esta manera reincorporada a la sangre. Solamente aparecerá la glucosa en la orina en los casos patológicos en los cuales el nivel de glucemia se encuentre elevado, y esta elevación sea aproximadamente superior a 1.6 gramos por 100, en cuyas cifras se sitúa aproximadamente el denominado dintel o umbral renal. En ciertos estados patológicos en que se encuentra dificultada la absorción tubular de la glucosa, se producirá glucosuria, incluso sin necesidad de que exista hiperglucemia, esto ocurre en la diabetes renal. También puede presentarse algunos casos raros en el cual coincide la glucosuria con una hipoglucemia muy marcada.

La glucosa que como decimos es el compuesto di

namógeno por excelencia, otorga la mayoría del metabolismo energético de nuestro organismo, merced a su combustión mediante las oxidaciones precisas. Estas oxidaciones constituyen, lo que se denomina metabolismo intermediario catabólico de la glucosa, en cuyas reacciones intervienen fundamentalmente, los dos cuerpos fundamentales del ácido pirúvico y del ácido láctico.

Catabolismo de la Glucosa. La glucosa se oxida en distintas reacciones químicas que fundamentalmente lo realiza por la fosforilización con el A.T.P. (ácido adenosintrifosfato) convirtiéndose en fructosa 1-6-difosfato. Este elemento se divide en dos triosas que son la dihidroxiacetona fosfato mas 3 fosfo-gliceraldehido. Este último elemento, oxidándose y uniéndose al ácido fosfórico, sufre después la pérdida de ácido adenílico (es decir una desfosforilización) y se transforma en ácido fosfoglicérico, el cual a su vez, pasa a ácido fosfopirúvico, y de este, por último al ácido pirúvico.

El ácido pirúvico cuya fórmula es $\text{CH}_3\text{CO}-\text{COOH}$ es por consiguiente uno de los compuestos del catabolismo de la glucosa mas importante, porque no solamente es el último eslabón de la glucosa para la combustión, sino que además puede ser el punto de partida para resintetizar glucosa o para la transformación en ácido láctico. y (ROMERO, 1959) (50).

La hipoglucemia estimula los centros simpáticos cerebrales y produce secreción de epinefrina por las glándulas suprarrenales y excitación de todos los nervios simpáticos del organismo. Por un mecanismo desconocido, la epinefrina y el estímulo simpático hacen que el glucógeno hepático se desdoble en glucosa y esta se ponga en circulación. Así se normaliza la glucemia, este es un mecanismo protector contra la hipoglucemia. (GUYTON A., 1960) (51).

Distribución de Glucosa. Este monoglúcido es el hidrógeno elemental de absorción, y además es el producto de la desintegración del glicógeno hepático a la sangre. De ahí que en esta se encuentra en mayor proporción que en cualquier otro sistema. Los valores verdaderos de la glicemia normal en ayunas, oscilan entre 0,6 y 0,8 gramos por 100. Los procedimientos para determinarla se basan en el poder reductor del grupo aldehídico de su primer átomo de carbono, frente a soluciones cúpricas o férricas. Como sea que en la sangre existen otras sustancias también reductoras (creatinina, tiocianato, ácido ascórbico, etc.), en la práctica los valores corrientes de la glicemia son de un 20 a un 27 por 100 superiores, o sea, alrededor de 1 gramos por 100 (valores límite entre 0,98 y 1,2 gramos por 100). La concentración de la glucosa en el plasma es un 15 por 100 mas

elevada. La sangre arterial es mas rica que la venosa, debido al consumo de los tejidos periféricos. Esta diferencia arteriovenosa depende de la rapidez en la utilización del azúcar y de la velocidad circulatoria.

Como sea que, en condiciones fisiológicas, el glicógeno muscular solamente es utilizado en los fenómenos de la contracción del músculo y no pasa a la sangre, el nivel glicémico depende, por una parte, de la producción de glucosa por el hígado (glicogenólisis hepática) y de su utilización por los tejidos (glicogenólisis histica), y por otra parte, de la absorción intestinal de los glúcidos y su excreción renal. Citaremos como ejemplo: la hiperglicemia adrenalínica por movilización de las reservas hepáticas; la hipoglicemia del ejercicio y de las inyecciones de insulina, por aumento de la utilización de glucosa; la hiperglicemia postprandial, fundamento de las curvas de tolerancia, por inundación de mg noglúcidos en el torrente circulatorio, y la hipoglicemia floridínica por descenso del dintel renal para la glucosa.

En condiciones fisiológicas se eliminan de 20 a 160 miligramos de glucosa por la orina en veinticuatro horas, pero como los reactivos empleados en clínica para su determinación no son lo suficientemente sensibles para destacarla, se dice que normalmente la orina no contiene este azúcar. El hecho que la glucosa de la sangre

no pase a la orina, se debe a que los túbulos renales, - por un mecanismo de fosforilización, resorben prácticamente toda la glucosa del filtrado glomerular, donde se halla a la misma concentración que en el plasma. Este fenómeno constituye el dintel renal para la glucosa, que normalmente se sitúa a los 1,6 a 1,8 gramos por 1000 de glicemia. Si esta es superior, se rebasa la capacidad fosforilizadora de los túbulos y aparece entonces la glicosuria (diabetes gemina). La floricina, glicósido que se encuentra en la corteza de las raíces de ciertos árboles, al ser inyectada menoscaba esta función tubular reabsortiva de la glucosa y produce una glicosuria por paso de glucosa desde el filtrado glomerular a la orina (diabetes floricinica). Esta depleción de glucosa hemática provoca una hipoglucemia que estimula al hígado en la formación de glucosa a partir de fuentes no hidrocarbónicas (neoglicogénesis). Si el dintel renal está elevado, como sucede a menudo en los casos antiguos de diabetes, no aparecerá una glicosuria aun cuando la glicemia sobrepase los límites normales del dintel renal para la glucosa (diabetes oculta). En cambio si está descendido, como en la llamada glicosuria renal, la glucosa en la orina ya aparecerá con glicemias normales o incluso bajas (diabetes renal). (TAVERNA TOMM M.) (1956). (53).

Regulación de la Glucemia.- La glucemia es un

índice importante del estado del metabolismo de los hidratos de carbono. Su nivel depende de un equilibrio entre la entrada y la salida de la glucosa a la sangre. La Glucosa que ingresa a la sangre circulante proviene de - a) la absorción digestiva o parenteral (inyección endovenosa o subcutánea); b) la glucosa del líquido intersticial; c) la formación en el hígado. La salida de la glucosa de la sangre se produce por a) difusión al líquido intersticial; b) depósito como glucógeno (hígado y músculo, etc.); c) transformación en grasas; d) combustión en los órganos hasta llegar a CO₂ y H₂O; e) excreción renal sólo en ciertos casos.

Hemos hablado ya de la absorción digestiva. El líquido intersticial es el gran depósito de glucosa libre, en equilibrio con la del plasma. Cuando se ingiere o se inyecta glucosa pasa rápidamente al líquido intersticial, donde se deposita momentáneamente, (esto ha sido llamado depósito por inundación, mientras que su transformación en glucógeno se ha llamado depósito por segregación: CANNON); de allí pasa a las células que la fijan o la consumen y en parte vuelve a la sangre. El líquido intersticial recibe también glucosa de las células en algún momento, y puede pasar de allí a la sangre.

Los principales procesos del metabolismo de los hidratos de carbono pueden resumirse de la manera si

guiente: el órgano que produce la glucosa es el hígado, de allí pasa a la sangre y luego al líquido intersticial, para ser utilizada por los tejidos, principalmente por los músculos, porque forman el 45% o mas del peso corporal. Los procesos de formación y de consumo de la glucosa están regulados por la acción de factores endocrinos (páncreas, anterohipófisis, suprarrenal, etc.) y nerviosos.

Papel del Hígado.— El hígado es el principal regulador del nivel de la glucemia y el órgano central del metabolismo de los hidratos de carbono. Su principal papel consiste, 1^o es el lugar de formación de la glucosa sanguínea y mantiene el nivel glucémico; 2^o forma glucógeno dentro del hepatocito durante la hiperglucemia y lo desdobla en glucosa que pasa a la sangre durante la hipoglucemia; 3^o transforma en glucosa sanguínea a la levulosa, galactosa, manosa y ácido láctico o pirúvico que recibe, y con estas sustancias forma glucógeno, el cual al desdoblarse dará solamente glucosa sanguínea, cualquiera que sea la sustancia que lo formó; 4^o puede formar glucosa de aminoácidos o ácidos grasos (gluconeogénesis).

Se ha demostrado de varias maneras que el hígado es el sitio de formación de la glucosa. Puede extirparse por medio de técnicas que permiten extraerlo entero sin trastornar la circulación (MANN y MAGATH, 1927) -

(53). La extirpación del hígado produce una caída inmediata y continua de la glucemia, aún en los animales diabéticos, y cuando la hipoglucemia es neta aparecen síntomas graves. Si entonces se inyecta glucosa por vía endovenosa, el animal mejora y puede levantarse y caminar de nuevo, consume azúcar, y por ello hay que inyectar continuamente alrededor de 200 mg. de glucosa por Kg. y por hora para mantener a la glucemia de un perro sin hígado o eviscerado (HOUSSAY, DOSNE, FOGLIA, 1944) (54). En el animal hepatectomizado no puede provocarse ya hiperglucemia por ningún factor (por ejemplo, por acción de la anestesia, adrenalina, asfixia, ni tampoco diabetes (por createctomía, ánterohipófisis, etc.). Sólo aumenta su glucemia cuando se le inyecta glucosa en su circulación.

El papel del hígado resulta de un equilibrio entre su capacidad de formar continuamente glucosa vertiéndola en la sangre y su capacidad de tomarla de ella y retenerla al estado de glucógeno. Durante la absorción digestiva la sangre de la vena porta contiene más glucosa que la de la vena suprahepática, y por lo tanto aumenta el glucógeno hepático; mientras que durante el ayuno sucede lo contrario. Por mediciones cuantitativas de la glucosa que entra y sale del hígado se ha comprobado que normalmente hay una salida continua de glucosa. Cuando sube la glucemia, cesa la producción de glucosa -

en el hígado, y en ese momento ese órgano pasa a retener la glucosa, mientras que cuando hay hipoglucemia, el hígado aumenta su descarga de glucosa a la sangre y eleva la glucemia. SOSKIN (1941) (55), autor de estos estudios, llama homeostasis hepática a esta función del hígado, de regular y mantener estable el nivel normal de la glucemia.

En ciertos casos patológicos se altera esta capacidad reguladora (homeostática) del hígado. Así en la diabetes el hígado no modera bien la producción de glucosa al subir o estar alta la glucemia, y así se instala y mantiene la hiperglucemia diabética. Inversamente, en la insuficiencia hipofisaria o suprarrenal el hígado no aumenta la producción de glucosa al descender la glucemia; por eso es fácil en esos casos la producción de hipoglucemias profundas durante el ayuno.

La glucosa sanguínea no proviene solo de la reserva de glucógeno almacenada en el hígado en un momento dado, pues esta alcanzaría para muy pocas horas durante el ayuno. Sin embargo, como en el ayuno se mantiene el nivel de la glucemia a pesar de que hay un consumo constante de glucosa en los órganos, debe aceptarse que se forma glucosa de otras fuentes que los hidratos de carbono.

Se ha comprobado que la sangre venosa que sale

del riñón, puede contener mayor concentración de glucosa que la sangre arterial que le llega. Se ha interpretado el hecho como una prueba de que el riñón forma glucosa - (REINECKE y col. 1947) (56). En animales eviscerados sin hígado- la glucemia cae un poco más lentamente si se les deja el riñón.

En algunos casos el glucógeno muscular produce ácido láctico en exceso, y una parte de éste pasa a la sangre y es llevado al hígado, donde se transforma en glicógeno. Este glucógeno hepático puede luego formar glucosa sanguínea y ésta ser utilizada por el músculo. Este proceso se llama ciclo de CORI y se ha observado, después de la inyección de adrenalina, en la rata y el conejo. Se produce, aunque no es importante, durante un ejercicio muscular intenso.

Se produce también glucógeno hepático cuando se administra proteína o algunos aminoácidos, pero la formación es menos rápida e intensa que cuando se dan hidratos de carbono. Dicho glucógeno no parece provenir principalmente de la conversión directa de los aminoácidos en glucosa o glucógeno, porque dando glicocetala con C isótopo a un ratón en ayunas, el glucógeno hepático contiene poco C isótopo, (OLSEN, HEMINGWAY y MILER, 1943). Coincide con este experimento el hecho de que dando alanina marcada con un isótopo a un diabético, aparece una ex--

traglucosa urinaria que contiene poco isótopo (GURIN y WILSON, 1942) (58).

El glucógeno que se halla en el hígado en un momento dado representa un equilibrio entre el glucógeno que se forma y el que se destruye continuamente. Se llama glucogenólisis hepática a su desdoblamiento, mediante una fosforilación; la glucosa así formada pasa a la sangre. Este proceso de glucogenólisis se produce en diversas circunstancias: a) en primer lugar cuando hay un aumento del consumo de glucosa por el organismo: ejercicio intenso y prolongado, frío, b) en casos de hipoglucemia: floridsina, ayuno, insuficiencia hipofisaria o suprarrenal; c) en la acidosis, d) en la diabetes pancreática; e) por exceso de tiroideas o tiroxina; f) por estimulación del sistema simpaticoadrenal; g) en la asfixia o anoxia.

Las contracciones producen una brusca y fuerte disminución inmediata del glucógeno muscular, sobre todo si son intensas y prolongadas con repetición de las sacudidas o con su fusión en una sacudida única (tétano); pero la reconstitución del glucógeno es rápida en el reposo consecutivo. En ausencia de páncreas o en la insuficiencia suprarrenal, esta resíntesis por reposo se produce, pero mas lentamente que en el estado normal. La insulina o algunas hormonas corticosuprarrenales la vuel-

ven más rápida y también pueden aumentar el glucógeno muscular inicial (FOGLIA, FERNANDEZ, MAZZOCO, DAMBROSI y -LELOIR) (59).

Papel del Riñón.— Normalmente no se halla glucosa en la orina, pero cuando la glucemia sube alrededor de 1,7 g/l, comienza a haber glucosuria. Este nivel glucémico en que empieza la glucosuria se llama umbral renal. Especialidad sucede lo siguiente: la glucosa sanguínea ultrafiltra siempre a nivel del glomérulo renal, y existe igual concentración de glucosa en el plasma y en el filtrado glomerular; pero luego la glucosa es reabsorbida totalmente a lo largo del tubo contorneado proximal (RICHARDS, WALKER). La capacidad de reabsorción de la glucosa por los tubos renales es de alrededor de 375 mg. por minuto en el hombre y 303 en la mujer (SMITH). Si la cantidad filtrada en el glomérulo excede de cierta duración, la capacidad de reabsorción puede ser mayor y no haber glucosuria a pesar de existir hiperglucemia.

Se ha demostrado que ciertas sustancias, como la floridina, suprimen esta reabsorción tubular de la glucosa y por lo tanto producen glucosuria. Se atribuye este efecto paralizante de la reabsorción a que dicha sustancia inhibiría un proceso de fosforilación que sería necesario para la reabsorción por los túbulos renales de la glucosa ultrafiltrada en el glomérulo. La floridina es un glucósido que se extrae de la corteza de

la raía del manzano y por hidrólisis de glucosa y florotina. En definitiva, el papel del riñón, por la acción de sus túbules, consiste en evitar que el organismo pierda la glucosa filtrada normalmente a nivel del glomérulo e impedir el consiguiente trastorno metabólico. (HOUSSAY 1958) (60).

Papel del sistema endocrino.- Todas las células poseen la capacidad de utilizar la glucosa, pero en los animales superiores su producción y consumo, y por lo tanto el nivel glucémico están regulados por la acción de varios factores, que obran en equilibrio. Los principales son las secreciones del páncreas, anteriorhipófisis, córticoadrenal tiroides, siendo menor el papel de otras glándulas. Estas glándulas no obran en forma aislada, sino que lo hacen coordinadamente y forman un sistema regulador. Las hormonas segregadas por estos órganos regulan la producción de glucosa por el hígado y su consumo por los tejidos y mantienen la glucemia y el glucógeno a niveles normales. Recíprocamente el nivel de la glucemia regula la secreción endocrina del páncreas, la formación de glucosas en el hígado y probablemente la secreción de las otras glándulas endocrinas que gobiernan el metabolismo de los hidratos de carbono.

1º. Páncreas.- La insulina es una inoreción proteica de naturaleza compleja, cuya acción depende de

los enlaces disulfídicos de su molécula. La insulina es la hormona segregada por los islotes del páncreas y fue descubierta y aislada por BANTING Y BEST, en 1921 (61 y 62) y cristalizada por ABEL (1926). El páncreas secreta continuamente su hormona en cantidades adaptadas al nivel glicémico, probablemente por una regulación central transmitida por el vago derecho y dependiente además de una acción medulosuprarrenal de naturaleza antagónica. La extirpación del páncreas va seguida de déficit insulínico con hiperglicemia consecutiva y las neoplasias pancreáticas hiperfuncionantes y las inyecciones de insulina provocan una disminución del azúcar sanguíneo, independientemente del estado de nutrición o de la supresión de otros órganos (hígado, endocrinas, etc.) Por tanto - la acción insulínica es directa, o sea que no se realiza por ningún intermediario. Sabemos además que no influye sobre la distribución porcentual de la glucosa entre el plasma y los hematíes, ni sobre la glicólisis sanguínea, por todo lo cual se admite que actúa sobre la utilización hidrocarbonada por los tejidos periféricos y quizás también secundariamente inhibiendo al glicogenólisis hepática. En el animal normal la insulina produce un descenso del glicógeno hepático, y en cambio, en el diabético regresa el bajo contenido de glicógeno del hígado. En el músculo esquelético y en el miocardio la hormona insular

tiene un efecto glicogénético. La insulina inhibe además el catabolismo proteico y por tanto frena la neoglicogénesis a partir de los aminoácidos.

Las experiencias realizadas permiten afirmar que la insulina no es un factor esencial ni determinante de la utilización de los azúcares, pues ésta se lleva igualmente a cabo sin la presencia de la hormona, pero a niveles glicémicos mucho más elevados. Solamente desempeña un papel de catalizador, o sea, que la insulina permite una buena utilización de glúcidos aún con glicemias bajas, cuando sin ella se requerirían concentraciones muy altas de azúcar en la sangre.

Glándula Suprarrenal.— La increción medular suprarrenal tiene un efecto hiperglicemiante, no por formación de glucosa de origen no hidrocarbonado, sino por movilización inmediata de las reservas glicogénicas del hígado y del músculo: en el hígado desdobra rápidamente el glicógeno en glucosa (hiperglicemia adrenalínica) y en el músculo lo degrada a ácido láctico, el cual a su vez es aprovechado por el hígado para la síntesis glicogénica ulterior. Se explica así que la adrenalina provoque una disminución del glicógeno muscular y una acción bifásica sobre el glicógeno del hígado: primero una depleción y luego una ulterior elevación que puede alcanzar valores superiores a los ini---

ciales.

3^a. Hipófisis. Según las observaciones clínicas (frecuencia de la diabetes en los acromegálicos, - trastornos diabéticos en el síndrome de Cushing, hipoglicemia en la enfermedad de Simonds, etc.) es evidente que la hipófisis anterior interviene en el metabolismo de los glúcidos. Las principales observaciones experimentales demuestran que:

a) La hipofisectomía provoca disminución de la tasa de absorción intestinal para la glucosa, descenso de la glicemia y del contenido hidrocarbonado del hígado y de los músculos, escasa resistencia al ayuno y aumento de la sensibilidad a la insulina, efectos que se corrigen mediante la administración de extractos de lóbulo anterior.

b) La inyección de extractos pituitarios anteriores favorece el almacenamiento del glucógeno muscular (efecto glicostático), inhibe la utilización hidrocarbonada en los tejidos (acción antiinsulínica o efecto glicotrópico) y, en consecuencia, produce una hiperglicemia con glicosuria y cetonuria (acción diabética).

c) La hipofisectomía mejora todos los síntomas metabólicos de la diabetes experimental (HOUSEAY).

De SOSKIN y LEVINE, resumimos los efectos metabólicos de las hormonas prehipofisarias:

a). La hormona del crecimiento aumenta la retención ni

trogenada en presencia de insulina suficiente, incrementa la glicosuria de los animales parcialmente despancreatizados, eleva el contenido del glicógeno muscular, disminuye el contenido de insulina en el páncreas y aumenta el de la sangre y provoca un descenso de la arginasa del hígado.

b). La hormona adrenocorticotropa (ACTH) aumenta la eliminación nitrogenada y el glicógeno hepático, inhibe la acción insulínica y produce una elevación de la arginasa hepática.

c). La hormona tirotrópica aumenta el peso del hígado, eleva el metabolismo basal, incrementa la eliminación del nitrógeno y disminuye el nitrógeno no proteico de los tejidos.

d). La hormona lactogénica aumenta la insulina del páncreas y disminuye la de la sangre. Actualmente se acepta que la secreción antehipofisaria moviliza desde la periferia los precursores no hidrocarbonados del azúcar sanguíneo, facilitando la conversión o degradación de las proteínas hícticas al estado de aminoácidos y estimulando así la neoglicénesis hepática a sus expensas.

4º.- Tiroides.- La función tiroidea normal facilita específicamente la absorción intestinal de las hexosas y tiene una actividad glicogenolítica sobre el hígado principalmente, y en menor cuantía sobre el mús-

culo y el miocardio. El efecto neoglicogénico de la tiroxina radica en la movilización de las proteínas corporales y su reducción hasta aminoácidos, pero no influye en la ulterior síntesis hidrocarbonada. Favorece la utilización de los glúcidos por los tejidos.

Tejidos Periféricos.- Dado un exceso de absorción hidrocarbonada y después de colmadas las reservas amucaradas, la cantidad sobrante de glucosa va a depositarse en los tejidos en forma de grasa dura, resultante de la síntesis de la glicerina con los ácidos grasos, ambos elementos, procedentes posiblemente de la transformación de la glucosa. Las necesidades del organismo determinan la cuantía de la utilización de los glúcidos por las células de los tejidos.

Sistema Nervioso.- El clásico experimento de Claude Bernar, sobre la producción de una hiperglicemia por la punción del cuarto ventrículo y las hiperglicemias postraumáticas y emocionales, demuestran la participación del sistema nervioso en la regulación del metabolismo ácido. Cualquier eslabón del complejo fisiológico: corteza cerebral, centros vegetativos diencefálicos, hipófisis, sistema endocrino, puede afectar a los procesos metabólicos, ya por una acción directa (mecanismo puramente nervioso), ya por vía indirecta (acción neuroglandular). (TAVERA TORRE M., 1958) (63).

La hipoglucemia estimula los centros simpáti-

cos cerebrales y produce secreción de epinefrina por las glándulas suprarrenales y excitación de todos los nervios simpáticos del organismo. Por un mecanismo desconocido, la epinefrina y el estímulo simpático hacen que el glucógeno hepático se desdoble en glucosa y esta se ponga en circulación. Así se normaliza la glucemia, este es un mecanismo protector contra la hipoglucemia (GUYTON A. - 1960).

Fuentes de glucosa del organismo.- El análisis cualitativo de la glucosa pura demuestra que contiene los elementos carbono e hidrógeno; el análisis cuantitativo revela también la presencia de oxígeno. Los tres elementos se encuentran en tal proporción que pudiera asignarse a la glucosa la fórmula $(\text{CH}_2\text{O})_6$, pero la determinación de su peso molecular por el método crioscópico, revela que su fórmula empírica debe ser $(\text{CH}_2\text{O})_6$ ó $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_6$ (HARROW y MAZUR, 1957) (64).

Es evidente que la mayor cantidad de glucosa proviene de los alimentos; un segundo origen es el glucógeno hepático y el tercero es el que depende la gluconeogénesis.

El glucógeno hepático proviene de la glucosa ingerida o sintetizada en el organismo, y de los ácidos lácticos o pirúvico elevados en gran cantidad por los músculos. De estudios en la rata realizados por Stetten se

deduce que la cantidad total de glucógeno formado durante 24 horas en animales sometidos a alimentación normal, solo equivale a un 3 por 100 aproximadamente del total de glucosa metabolizada. Por lo tanto, parece que el glucógeno es una fuente casi insignificante de glucosa para las necesidades metabólicas del animal normal. Sin embargo él no disminuye la importancia vital del glucógeno hepático, como factor de urgencia para estabilizar la glicemia. El glucógeno del hígado, como el de los músculos derivados de la glucosa, se elaboran por una serie de reacciones que implican la fosforilación de la glucosa. Tales reacciones son reversibles, excepto la fosforilación inicial de la glucosa, pero hay que destacar que la última fase en la degradación del glucógeno hepático hasta glucosa se realiza por una fosfatasa específica, que existe en el hígado, pero no en los músculos; en consecuencia, no puede formarse glucosa libre a partir del glucógeno muscular.

Además de la absorbida por el intestino y de la derivada del glucógeno hepático, puede sintetizarse glucosa por diversos mecanismos en el organismo. Esta síntesis se denomina gluconeogénesis, proceso que parece realizarse sobre todo en el hígado a partir del fragmento con 2 a 3 átomos de carbono originados en el curso del metabolismo de las proteínas, grasas e hidratos de carbono. Intervienen en él, ciertos aminoácidos (por ejemplo

la alanina), procedentes de las proteínas, glicerina por parte de las grasas, lactato y piruvato derivados de la glucosa y acaso muchas otras sustancias. La cantidad de glucosa proporcionada por gluconeogénesis en la rata normal, según Stetten, es unas 10 veces mayor que la que aquí deriva del glucógeno. La importancia de tal proceso en economía es evidente.

Aproximadamente solo un 3 por ciento de la glucosa metabolizada por la rata normal se aplica a la formación de glucógeno. STETTEN (1953) (65) ha demostrado que del 97 por 100 restante, el 30 por 100 o sea 10 veces la cantidad destinada a formar glucógeno, se convierte en ácidos grasos. La porción de glucosa no convertida en glucosa ni ácidos grasos (un 70% aproximadamente - en total) después de desdoblarse en lactatos, piruvatos y otros fragmentos con 3 átomos de carbono, se oxida (sobre todo en los músculos) por vía del ciclo de ácido tricarbóxicos hasta anhídrido carbónico y agua, o queda disponible para la síntesis de aminoácidos y la final de proteínas. (CECIL Y LOEB, 1960) (66).

Análisis sobre la glucemia.- Dentro de los análisis que se realizan para la determinación de la glucosa en sangre, nos referiremos aquí al de la curva de Tolerancia (curva de glucemia).

Curva de Tolerancia. (Prueba de sobrecarga úni

ca de glucosa). Consiste en suministrar a un sujeto des-
pués de haberle mantenido en estado de ayuno, realizar -
distintos análisis a diferentes horas, para observar las
modificaciones de la glucemia, ante esta ingestión de -
glucosa. Se utilizan varias pruebas, unos hacen análisis
a la media hora y a la hora, otros a la hora y tres ho--
ras. Otros a la hora y dos horas, etc. dependiendo por
consiguiente de los hábitos de las clínicas.

Generalmente se practica así, se hace un análi-
sis en ayunas, otro a la media hora de la ingestión de -
la glucosa, otro a la hora y otro a las dos horas y con
estas cuatro determinaciones se tiene ya una curva, que
expresa claramente no sólo la primera reacción de la gly-
cemia a la glucosa, sino la secundaria respuesta ante el
estímulo que la glucemia elevada supone para el páncreas
en su producción de insulina.

La cantidad de glucosa puede ser de 25 grs. o
de 50, y algunos autores como el argentino Escudero recq-
miendan 2 grs. por kilo de peso; Maranhón, 25 grs. en 200
cc. de agua; Malmos 1 gr. por kilo de peso en solución -
al 20 por 100, etc.

Normalmente la curva presenta una elevación a
la media hora y a la hora de uno, 0,30 a 0,60 grs. por -
1000, sobre la cifra basal, para a la segunda hora enco-
trarse las mismas cifras que antes de la ingestión de la
glucosa o incluso ligeramente mas bajas, debido al llam

do Staub, consistente en que al haberse estimulado la producción de insulina, disminuye la glucemia por la utilización del azúcar ante dicha hormona.

En los diabéticos, aparte de que la glucemia basal ya es mas elevada, se produce una elevación ante la glucosa, de mas de 2 grs. (hay casos en que se elevan hasta 5 grs. y mas) y lo que es mas significativo, es que a la segunda hora, la cifra apenas ha descendido, si no que casi siempre tiende a mantenerse tan alta como en las anteriores determinaciones, y desde luego, siempre por encima de la cifra basal; cuando un diabético presenta a la segunda hora un descenso cercano a la cifra basal es sospechoso de que no se trate de una diabetes de tipo pancreático. (ROMERO, 1959) (67).

Efecto de la dieta anterior.- La curva obtenida varía con la historia dietética del sujeto. Si la dieta era pobre en hidratos de carbono (por ejemplo 50 grs. diarios), la ingestión de prueba de 50 gr. de glucosa puede elevar la glucemia a 200 mg.%, el descenso es lento y no ha terminado aún a las tres horas. Si por el contrario, la dieta anterior era rica en hidratos de carbono (por ejemplo 500 grs. diarios), la ingestión de prueba no produce mas que una alteración pequeña e irregular de la glucemia.

La comparación de la cantidad de glucosa que

contiene la sangre arterial que llega a un miembro con - la sangre venosa que sale de él, demuestra que con una u otra dieta, la absorción de glucosa por los tejidos es normal. La curva alta de "aspecto diabético" que se obtiene con una dieta rica en grasa, puede ser debida a - que la mucha grasa que contiene el hígado, dificulta la conversión de glucosa en ácidos grasos. (WRIGHT S, 1955) (68).

Diabetes y metabolismo de los hidratos de Car-

bono.- El estudio del metabolismo de los hidratos de - carbono en la diabetes humana y en las experimentales, ha dado lugar a innumerables trabajos sin que hasta el - presente se haya podido aclarar en definitiva la razón - de la sintomatología de este síndrome. El empleo de determinadas técnicas (isótopos), el estudio del metaboli- mo in vitro (diafragma aislado) o en el animal eviscera- do, nuevas diabetes experimentales (alloxanica, etc.) y el descubrimiento de sustancias químicas hipoglucemiantes (BZ 55) han dado lugar a nuevos avances en el conoci- miento de la génesis de la diabetes mellitus.

En un trabajo de SHREVE y col. en 1956, (69), como continuación de otro de Baker y col., estudian el - metabolismo de la glucosa en los diabéticos, por medio de este hidrato de carbono marcada con un C^{14} . El número - de enfermos es de ocho y los clasifican del siguiente mo- do: tres son diabetes estables en las que no se produce

acidosis aún con la interrupción de insulina; otras eran diabetes lábiles, caracterizadas por alternativas muy rápidas de hipo e hiperglucemia con el tratamiento insulínico y rápida producción de cetosis al interrumpir éste.

En estos estudios solo se observó ausencia de oxidación de la glucosa en los casos con cetosis. En los otros los resultados no son significativos en defensa de una sola de las dos grandes hipótesis sostenidas para explicar la patogenia de la diabetes: la de sobreproducción de glucosa o la de disminución en el consumo como una mayor producción de glucosa, de tal modo que podría decirse en resumen, que la disminución en el consumo, se ve descompensada por una mayor liberación de azúcar. Los nuevos preparados hipoglucemiantes contribuirán a aclarar el problema. (CANDELA, J.L. 1958) (70).

CAPITULO III

ACIDO NICOTINICO Y NICOTINAMIDA

Historia.- Se sabe que la primera síntesis - del ácido nicotínico fue lograda en 1879 por WEILDEL, a partir de la beta picolina, y en 1873 él mismo le obtuvo por oxidación de la nicotina, (71), y ENGLER en 1894 sintetiza la nicotinamida al reaccionar el amoníaco con el éter metílico del ácido nicotínico.

CASIMIR FUNK en el año 1911-12 (72), aisla el ácido nicotínico de la levadura, dándole una fórmula empírica ($C_6H_5O_2N$), que coincide con la que hoy se conoce. Dos autores japoneses, SAZUQUI y MATSUNAGA aislan el mismo año el ácido nicotínico de los extractos vitamínicamente activos de la cascarrilla de arroz. FUNK desde sus primeros trabajos entrevió la gran importancia que el ácido nicotínico debía de tener en los procesos de la nutrición, y así se verá después, que en los años 1937 y 1938, emprende nuevas investigaciones sobre este punto (73).'

Los conocimientos sobre esta vitamina avanzan poco debido a que el complejo B absorbe todas las indivi

dualidades vitamínicas. Se describe el cuadro pelagroso en el hombre y en los animales de laboratorio rata y pollo y en medio de la confusión sobre si están producidos o no por la misma causa, y sobre si curan o no con el mismo factor, los estudios de GYORGY en 1935, aclaran que la pelagra de la rata no tiene ninguna relación con la pelagra humana, pues en tanto aquélla cura con la piridoxina o adermina, la del hombre no responde a este tratamiento. Con los estudios de la escuela americana de WILLIAMS (1931-1940) se descubre que la pelagra del pollo es diferente de la de la rata y de la humana y que cura con el "factor filtrable" o ácido pantoténico, cosa que no ocurre con las otras dos pelagras, o sea la murina y la humana.

Luego se obtienen bastantes perfectos conocimientos para la identificación de la vitamina PP o anti-pelagrosa humana, debidos a las investigaciones de dos grupos de investigadores americanos. De un lado, J. GOLD BERGER, (74 y 75), médico de la Oficina de Salud Pública de los Estados Unidos. Este investigador y sus colaboradores hicieron mucho para demostrar que la pelagra es una enfermedad por carencia, producida por insuficiente ingreso de la sustancia que entonces se denominaba vitamina B2 o vitamina G. GOLDBERGER alimentó perros con dietas insuficientes y logró provocar el estado patológico

llamado "lengua negra" (black tongue), que él creyó análogo a la pelagra humana (1924). En realidad una dieta alimenticia semejante causaba en el hombre los síntomas clásicos de la pelagra. En las ratas esta misma dieta provocaba una marcada dermatitis. Tanto en el hombre como en los perros y en las ratas, este estado fue curado con medidas dietéticas. Otras varias teorías acerca de la etiología de la pelagra habían sido expuestas por distintos autores, una de ellas se destaca por achacar esta enfermedad a la ingestión de una toxina existente en el maíz alterado. WARBURG y CHRISTIAN, en 1935 (76) obtuvieron la amida del ácido nicotínico de una coenzima de los hematies del caballo; en el mismo año EULER, ALMERS Y SCHLENK (77 y 78) lograron el ácido nicotínico de la coenzimasa, y KUHN y VETTER aislaron este compuesto (1935) - en el músculo cardíaco (79).

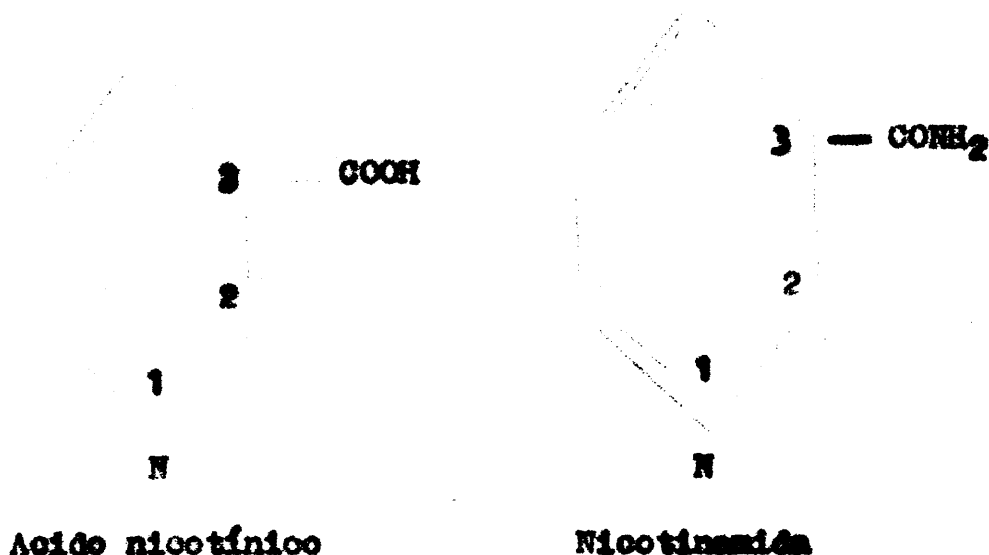
De otra parte un bioquímico americano, de Wisconsin, ELVEHJEM con sus colaboradores (80, 81 y 82) consiguió identificar al ácido nicotínico como la vitamina antipelagrosa en 1937. El mérito fundamental de estos últimos investigadores es, no el haber aislado el ácido nicotínico, que como ya hemos visto lo había sido con anterioridad, (por WEIDEL en 1873), sino el haberle identificado como la verdadera vitamina PP o antipelagrosa, del mismo modo que ya en 1917 CHITTENDEN había descrito la "lengua negra en el perro", aunque no definida entonces

como síndrome pelagroide característico, siendo el mérito de GOLDBERGER haber logrado esta identificación. ELVEHJEM y sus asociados prepararon extractos de hígado muy activos para la lengua negra de los perros, identificando como principio activo al ácido nicotínico, cuya confirmación se obtuvo cuando con los derivados sintéticos del ácido nicotínico se logró la mejoría de los síntomas de la lengua negra. FOUTS y sus asociados (83 y 84) en 1936, ensayaron el ácido nicotínico en el tratamiento de la pelagra humana y lo hallaron tan eficaz como los extractos de hígado. Otros informes clínicos, especialmente los de SPIES y colaboradores (1938 y siguientes) demostraron la eficacia del ácido nicotínico en la pelagra.

Partiendo ya de que el ácido nicotínico y la amida nicotínica eran la vitamina PP, el asunto pasó a la clínica, y como hemos visto anteriormente con los pelagrólogos y clínicos americanos SPIES (83-84), SMITH, SEBRELL (85), etc., los primeros que a partir de Noviembre de 1937, comienzan a ver los resultados que algunas veces son espectaculares, de la curación de las lesiones pelagrosas humanas por el ácido y amida nicotínicos. Después de esta primera fase total de euforia, y a medida que el problema se va conociendo mejor, se ve, que efectivamente la vitamina PP es un factor fundamental en el tratamiento de la pelagra, pero que con relativa frecuen-

cia el cuadro no cura totalmente si no lleva asociados - otros factores vitamínicos, como son las vitaminas B1, B2, B6, etc.

Constitución Química del Ac. Nicotínico y nicotinamida. Grupos funcionales. Hemos visto anteriormente que en 1937 ELVEHJEM demostró que los extractos hepáticos activos en la pelagra contienen al estado de amida el ácido nicotínico. Se conocen tres ácidos piridínicos-carboxílicos: el alfa, el beta y el gamma, el sustituido en posición 2 o ácido Picolínico, el de posición 3 ó ácido nicotínico y el de posición 4 ó ácido isonicotínico. El ácido nicotínico corresponde al beta. La amida del ácido nicotínico, parece ser la forma de reserva hepática, y al parecer también la de utilización biológica, juntamente con las otras formas coximásicas (VELAZQUEZ, 1955) (86). Los trabajos de MATCH y colaboradores (1934-35) - (87), expusieron que cualquier modificación en la moléculas de estos cuerpos, altera en mucho las propiedades farmacológicas y terapéuticas de estos medicamentos nicotínicos. De todos los preparados de núcleo piridínico - que se han empleado con fin antipelagroso (ácido nicotínico, nicotinato sódico, dietil amida nicotínica) parece ser la amida nicotínica, según LEBEAU y COUTOIS (1938) - (88) la que se tolera mejor y es mas activa.



El ácido nicotínico es el ácido piridin-3-carboxílico. Es un derivado de la piridina por sustitución de un átomo de hidrógeno por un grupo funcional ácido - (carboxilo) en posición 3, contando desde el átomo de nitrógeno. Como su nombre indica está relacionado químicamente con la nicotina, pero ésta no posee ninguna de sus propiedades farmacológicas. Tanto el ácido nicotínico - como su amida son igualmente eficaces en el tratamiento de la pelagra. Además de estos compuestos, otros muchos derivados de la piridina han sido ensayados en el tratamiento de la pelagra (SPIES, GRANT y HUFF, 1938) (39).

Las propiedades antipelágicas parecen estar - ligadas al anillo piridínico, sin, en posición 3, lleva un grupo carboxílico o amida. Se sabe que, aunque no

sea precisamente unido, cualquier otra esterificación del ácido, conserva propiedades antipelagrosas y terapéuticas, siempre que en el organismo pueda quedar libre el grupo COOH. La misma nicotina al oxidarse da ácido nicotínico; la coramina, con un grupo análogo, posee alguna propiedad antipelágrica aunque débil, (la arecolina, con su núcleo hidrobencénico, no deja reconocer propiedades antipelagrosas de este tipo). El ácido nicotinárico que es una nicotinilglicocola, tiene una acción antipelágrica; este ácido juntamente con la trigonelina, se elimina por la orina de los animales que hayan ingerido previamente ácido nicotínico (VELAZQUEZ) (90).

El ácido nicotínico, como ocurre con la generalidad de los cuerpos aromáticos con función ácida y amílica, es sólido, cristalino, soluble en agua y alcohol; su función anfótera por el nitrógeno básico y por el carboxilo, permite a este cuerpo combinarse con los ácidos y con las bases. Entre las sales son perfectamente conocidas el clorhidrato, el nitrato y el picrato. De los derivados básicos resultantes al reaccionar con el carboxilo, el cuerpo más interesante es la nicotinamida. Las soluciones del ácido nicotínico son ácidas al rojo congo, es cuerpo muy estable a los ácidos y álcalis y tiene un punto de fusión que anda alrededor de los 230°. Es como se comprende, termestable. La obtención del ácido nicotínico

tínico es fácil, y así como también su amida, son productos baratos, pues se obtienen en la industria para muchos usos. Los métodos empleados generalmente en el comercio para obtenerlos son los siguientes:

- a) Por fusión del ácido sulfónico de la 3-ciano-piridina, con el cianuro potásico y posterior hidrólisis.
- b) Por descomposición del ácido quinolínico, y
- c) Por oxidación de la nicotina con ácido nítrico o con permanganato potásico o con ácido crómico (VELAZQUEZ) (91).

Función Fisiológica.— El ácido nicotínico, en su forma de amida, forma parte de la molécula de ciertas coenzimas que promueven las oxidaciones celulares. Presumiblemente, ésta función fisiológica de la vitamina y la razón de que ésta sea esencial en la nutrición humana. — Las coenzimas que contienen ácidos nicotínico son el difosfopiridín-nucleótido (cozimasa, coeshidrasa, coenzima I) y el trifosfopiridín nucleótido (cofermento de Warburg, coeshidrasa 2, coenzima II). El difosfopiridín-nucleótido resulta de la combinación de un grupo de ácido nicotínico con uno de adenina, dos de pentosa y dos de ácido fosfórico. Interviene en una serie de reacciones en que el substrato está formado por hexosa-difosfatos. El trifosfopiridín-nucleótido contiene una molécula más de ácido fosfórico e interviene en una serie de reaccio-

nes en que los hexosemonofosfatos son el sustrato. Estas dos coenzimas están muy repartidas en los tejidos. Los animales de experimentación con deficiencia de ácido nicotínico muestran marcada disminución de coenzima I en los músculos y en el hígado (AXELROD y ELVEHJEM, 1939) - (92). También el nivel sanguíneo del difosfopiridín-nucleótido varía según la ingestión del ácido nicotínico, pero las cantidades en la sangre son de escaso valor diagnóstico en los casos limítrofes de la enfermedad por carencia (AXELROD y colaboradores, 1940) Las reacciones enzimáticas en que interviene la amida del ácido nicotínico figuran con detalle en los artículos de BAUMAN y STARE (1939) y BARRON (1939) (93).

Farmacología del Ac. Nicotínico y su Amida.-

Acción biológica. Si a un animal en completa evolución de su desarrollo le ponemos a régimen carencial en esta vitamina, su crecimiento se detiene. Es pues necesaria la amida nicotínica junto a los demás factores que rigen el desarrollo del ser para que éste tenga lugar. (VELAZQUEZ) (94). Se han podido proponer métodos de valoración del ácido nicotínico por la influencia de éste sobre el crecimiento de un cultivo de *Proteus X 19*; con este proceder los límites de apreciación llegan hasta el orden de las 10 gammas por 100 cc. del material problema (LWOFF, 1939) (95). En otros casos los gérmenes son todavía mas

exigentes y para su buen desarrollo necesitan no solo la vitamina al estado de ácido nicotínico o de amida, sino de la misma coenzima, tal, por ejemplo, el bacilo de la influenza (b. de FFEILFFER).

En relación con todos estos procesos metabólicos y en su intensa participación en el metabolismo de los hidrocarbonados y proteínas, se sabe hoy ciertamente que la amida nicotínica por un lado, y la coenzima por otro, son la base de sistemas óxidorreductores (redox-system) y que ellos funcionan con un cierto paralelismo, sobre todo en la metabolización de los glúcidos con otro redoxistem, cual es el aneurina-disulfurado (RITSERT, 1941) (96).

Se sabe que el ácido nicotínico y principalmente su amida es necesaria para la constitución de las coenzimas o coenzimas. La I de EULER se encuentra en la levadura y la otra, II de EULER, se encuentra en los hematíes como cofermento respiratorio; en tanto ésta, estudiada y aislada por WARBURG y colaboradores (1936) (97), es un trifosfopiridín nucleótido, la otra, aislada y estudiada por EULER (1938) en la levadura, es un difosfopiridín nucleótido. Sobre estas coenzimas piridínicas ha publicado un trabajo de conjunto muy interesante un fisiólogo español al cual remitimos para la ampliación de este punto (OCHOA, 1937) (98).

Este factor PP parece potencializar la acción de la Insulina (NEWAHL, 1943) (99) y mantiene activa la función respiratoria del hepatocito (VILLA, 1947) (100); (GIORDANO, 1949) (101). Estudios de la escuela portuguesa de TOSCANO RICO, con MENDES ALVES (1943) encontraron que las sulfenidas eran neutralizadas en su acción anti-insulínica, (disminuyen la reacción insulínica hipoglucemiante) por el ácido nicotínico).

La vitamina PP interviene activamente en el metabolismo de la porfirina. Experimentalmente cuando a un perro se le somete a un régimen carente en esta vitamina, acusa entre su sintomatología una porfirinuria marcada.- En la clínica se la observa con bastante frecuencia en los enfermos con mal de Casal, y sobre todo ello llamaron la atención los pelagrólogos americanos que primeramente estudiaron este problema (SPIES, 1939-1940) (102). Como una de las fases más importantes en el metabolismo de las porfirinas se realiza en el hígado, se deduce que esta función hepática se resiente en forma notable ante la carencia en nicotamida; no en balde señala VELAZQUEZ - que el hígado era el principal órgano donde la vitamina se acumula y se retiene. Así se ve que intoxicando y lesionando el hígado con formiato de alilo, las vitaminas hidrosolubles tienen diferentes acciones protectoras. La C, sobre conjuntivo y vascular (reticuloendotelio) y la B2 y PP sobre las células parenquimatosas (HEIGLEBOCK,

1944) (103).

Aunque menos conocida la intervención de la nicotina en el metabolismo de los prótidos, hoy se acepta que ella es indudable. La disgregación de las proteínas en el organismo tiende a producir cierta toxemia, en más o menos medida cualitativa y cuantitativa según el origen de estas proteínas; bastará recordar las perturbaciones de la fórmula hemática, de la función vascular, etc., después de las comidas muy copiosas en proteínas; hay que citar también que las alimentaciones pelagrogénas, como ocurre con el maíz, parecen deberse a la existencia de albúminas de las de mayor índice tóxico. No es preciso acudir, como hacía BALARDINI (1883), a buscar en el maíz una sustancia tóxica de origen bacteriano (germen vegetal; el cardenillo), o como hacía MELLAMBY (1917) admitiendo la existencia de una "toxemia" en el maíz y a la que se debería el carácter pelagrogénico de esta alimentación; hoy se admite que la alimentación exclusiva o preferente a base de maíz es pelagrogénica por dos motivos fundamentales: uno, porque algunas proteínas que lleva este alimento son de las de mayor índice tóxico, y otro, porque no lleva exceso de vitamina PP. Desde los trabajos de COWGILL, se sabe que algunas de estas albúminas tóxicas, como la "gliadina" que se encuentra en otro de los alimentos pelagrogénicos (la sémola de trigo) cuando -

constituye la base de la alimentación en los perros llega a determinar en ellos alteraciones de tipo muy parecido a las manifestaciones nerviosas de la pelagra (parensias, rigideces, convulsiones, etc.). La interpretación que parece más lógica para explicar el porqué del carácter pelagrógeno de ciertos alimentos (maíz, sémola de trigo) sería la siguiente: estos cuerpos llevarían proteínas de alto nivel tóxico, para neutralizar, el cual sería preciso adjuntar a la alimentación cantidades grandes, por encima de las necesidades ordinarias en esta vitamina, del factor PP; si, como ocurren en alimentaciones casi exclusivamente hechas a base de maíz o alimentos análogos, la cantidad de nicotamida que se ingiere se puede considerar casi como nula, podríamos encontrar en una gran parte la etiología de la enfermedad carencial de Casal. Cuanto mayor riqueza en proteínas tenga la alimentación, cuanto mayor sea el poder tóxico de estas albúminas, tanto más grande debe ser la ingestión de ácido nicotínico. Con dietas ricas en maíz las necesidades de vitamina PP son unas tres veces mayores de las normales (KREHL, 1945) (104). Y no solamente debemos considerar esta vitamina como neutralizante del poder tóxico que pueda haber en la alimentación proteica, sino que también interviene activamente en su metabolismo. A estas alteraciones, no bien fijadas por lo demás, en el

metabolismo de los prótidos, juntamente a las perturbaciones en los procesos oxidorreductivos, motivado todo ello por la carencia en nicotamida, se achacan en una gran medida las lesiones atróficas de piel y con marcada hiperqueratosis; posiblemente tampoco sea ajeno a estas lesiones el perturbado metabolismo del azufre, manifestación también de la insuficiencia en este factor vitamínico.

Otras acciones farmacológicas. La administración del ácido y amida nicotínicos tiene algunas acciones farmacológicas interesantes que pueden ser aprovechadas desde el punto de vista terapéutico. En el hombre el ácido nicotínico aumenta la motilidad y secreción digestivas en general y gástrica en particular; estos datos que fueron señalados primeramente por SERRILL en 1940 (105) y SPIES y colaboradores en 1939 (106). Para unos autores se trataría de una pura acción de tipo histamínico, con una equivalencia alrededor de los 100 miligramos de ácido nicotínico igual a 1 milígramo de histamina (SYDENSTRICKER, 1941); otros piensan en acciones vitamínicas puras (FRONTALI, 1939). Parece que ambas acciones pueden darse, ya la de tipo histamínico en sujetos no carenciales en IP, bien la vitamínica en pelagrosos o en carenciales, si bien en este caso la respuesta no depende mucho del grado atrófico en que se puedan encontrar las -

glándulas gástricas (DIAZ RUBIO) (107), MONSALVEZ y KASA GUER (1946) (108). Cabe hacer aquí una referencia, respecto de altas y prolongadas dosis de ácido nicotínicos, que se han administrado en recientes experiencias de tratamiento en la hipercolesterolemia, se ha visto en varias ocasiones, una reactivación de úlceras pépticas (PARSONS, F.B. 1960) (109).

Sobre aparato circulatorio, marcamos poco atrás los caracteres acetilcolínicos de la vitamina al administrarse por vía parenteral. Las inyecciones de ácido nicotínico producen, mas moderadamente las de nicotina, - una acentuada bajada en la presión sanguínea por vasodilatación vascular, principalmente de tipo periférico y - también sobre los vasos cerebrales, (MOORE, ARING, FUNDADO, 1942) (110-111), en sujetos sensibles, con malestar general, opresión de cabeza, sensación de picor y quemazón en miembros superiores, taquicardia, etc. Una acción hiperémica se acusa quizás de forma tan intensa y mas - prolongada con algunos ésteres del ácido nicotínico (try furil) (GROSS y MERZ, 1948) (112); (STREHLER, 1948-49) - (113). En reumatismo musculares, lumbago, neuritis, trastornos de irrigación periférica y miocárdica, etc. se demuestran aplicaciones con estos compuestos. Otro cuerpo - que actúa por sus propiedades parasimpaticotónicas es el B-piridilcarbinol, introducido en farmacología por FROM-

HERZ y SPIEGELBERG (1949) y estudiados por FROMMEL y colaboradores (1949) (114).

El sistema nervioso central necesita de la aportación de la nicotamida a la dieta en las debidas proporciones para que su funcionamiento se realice en condiciones fisiológicas. Muestra de ello es la serie de trastornos que, de parte de este sistema, aparecen en las carencias del factor vitamínico y que describiremos en sus rasgos principales al tratar de dichos procesos carenciales. Son a este respecto muy interesantes las experiencias de BELDFRIDGE (1939) (115) que vió, sobre todo en sujetos de edad avanzada, que habían perdido facultades auditivas e intelectuales, una sensible mejoría de las curvas audiométricas y de facultades psíquicas tras la administración durante unos días seguidos de ácido nicotínico.

El ácido nicotínico es varios cientos de veces menos tóxico que la nicotina. No posee la acción de esta sobre el sistema nervioso autónomo (HUNT y RENSHAW, 1929) (116); también es menos tóxico que la nicotinamida, según UNNA (1939) (117).

El grupo de los derivados de la piridina posee marcada acción farmacológica y por ello no es de extrañar que el ácido nicotínico no sea inerte en el organismo - desde un punto de vista farmacodinámico, como lo sea otras

sustancias vitamínicas de la alimentación. La dosis tóxica por vía intravenosa para los animales es de 4 gramos por kilogramo de peso (CHEN y colaboradores, 1938) (118), aproximadamente, y la muerte sobreviene con convulsiones. La administración bucal de dosis considerables en los perros produce acción acumulativa. Por ejemplo, animales que reciben dos gramos por kilogramos diariamente, manifiestan en la segunda semana, marcada irritación intestinal y ataques convulsivos.

Un gramo de ácido nicotínico por kilogramo de peso es bien tolerado por lo menos durante 8 semanas. Esta cantidad es aproximadamente cinco veces mayor que la dosis terapéutica para el hombre. UNKA (1939) no ha observado acumulación en ratas, perros y gallinas.

El ácido nicotínico a dosis terapéuticas provoca en el hombre, vasodilatación transitoria que desaparece a las 2 horas y que se manifiesta en rubor, a veces acompañado de prurito y ardor. La circulación periférica está aumentada (ABRAMSON y colaboradores, 1940) (119) y hay elevación de la temperatura cutánea (BEAN y SPIES) (120). Esa sensación de hormigueo y picazón, no se produce cuando se administra la amida nicotínica, mejor tolerada que el ácido, según ALPORT y HANNA (1938) (121); (SERRELL, 1938) (122). Inyecta la nicotinamida por vía intradérmica, adquiere propiedades de tipo histamínico

(G. LAMI, 1940) (123).

Aplicaciones CLÍNICAS.- Necesidades diarias de vitamina antipelegrasa.- Puede aceptarse que el hombre adulto necesita en las veinticuatro horas aproximadamente entre 20 y 30 miligramos de la vitamina (ácido y amida), siempre que se considere con una dieta normal. La nicotinamida viene a estar en valores de 7 a 9 miligramos por litro de suero (método o test del Proteus) (FLIESSINGER, LWOLF y QUERIDO, 1942) (124). De estas dos cifras, la primera se puede considerar como mínima y la segunda como cifra máxima, para el mejor funcionamiento orgánico.

En algunos vertebrados la amida nicotínica, no se sintetiza y de aquí que sea necesaria en la alimentación para evitar los cuadros carenciales (hombre, mono, cerdo, cobaya, paloma), en tanto en otros aún no dándola en la alimentación de forma continuada se observa un estado refractario a los síndromes de insuficiencia (VELAZQUEZ) (125). De las dos interpretaciones posibles, esta es, o que no la necesitan o que la sintetizan, hay que inclinarse por esta última, ya que los animales del grupo este, como la rata y el ratón, la contienen en sus diferentes órganos (v. EULER). Hay en la pelagra un factor constitucional, ya reconocido por CASAL, al ver que ciertos labriegos tenían salud y fuerza con alimentacio-

nes análogas a otros que se hacían enfermos del Mal de la Rosa. Se ha estudiado no ha mucho este problema - (DIAZ HUBIO, 1942) (107) achacándose las diferencias al componente endocrino. Nosotros pensamos más en las rasas de colibacilo en intestino y de su posible síntesis en los sujetos resistentes. Esta síntesis ha sido confirmada por los trabajos de NAJJAR y colaboradores, (1946), - en relación a la vitamina ingerida y a la N-metil-nicotinamida eliminada, y, en floras intestinales no muy potentes, el factor indol-3-acético que BERGER y AVERY habían extraído (1944) de la porción proteica del grano de maíz, inhibe en ella la síntesis del ácido nicotínico y del triptófano, de donde, su carácter pelagrógeno (KODICK, 1946); (COHEN y FOWLER, 1947) (126). El maíz en un 80 por 100 de la dieta mata al animal de experimentación, pero no si se agrega ácido nicotínico o levadura de cerveza que inactiva dicha sustancia antipelagrosa (CHICK, 1951) (127). Hoy se sabe que la posibilidad de la transformación del triptófano en ácido nicotínico, influyendo el tipo de hidrocarbonados en la dieta y la naturaleza de los aminoácidos consumidos. La transformación ocurre aparentemente a través del ácido 3-hidroxi-antracélico (ROSEN, 1949; HENDERSON, 1949, y NASON, 1949) (128-129-130).

Enfermedad de Casal. La carencia del factor PP

produce en el hombre, el síndrome clínico denominado pelagra, que fue descrito por primera vez por el médico español Gaspar Casal con el nombre de "Mal de la Rosa" en 1762. Es una enfermedad extendida en Norte América, Italia y Rumanía, así como en Galicia (PEÑA) entre la población indigente, caracterizada por laxitud, melancolía, - insomnio y zumbido de oídos, a cuyos síntomas prodromáticos sigue eritema que se localiza en el dorso de las manos y de los pies y alrededor del cuello "Máscara y collar de Casal", alteraciones del aparato digestivo, con producción de diarrea que a veces es sanguinolenta, inflamaciones y ulceraciones de la mucosa bucal, alteraciones nerviosas como son dolor, sensación de quemazón en la planta del pie y de la mano, lesiones de las raíces anteriores de la médula espinal, degeneración de los cordones, anemia, incluso síntomas de psicosis, acabando por la forma paralítica o locura pelagrosa, en la cual se agregan los síntomas digestivos y nerviosos, observándose convulsiones, calambres dolorosos, obnubilaciones de la conciencia y delirio (CAMPELO Y VILLARINO, 1943) (131).

El clínico debe huir de hacer sinónimos la pelagra con trastornos de la piel, pues si bien en muchos casos esta relación se da, en otros muchos no hay lesiones cutáneas y sí de otros órganos. Pueden ser manifestaciones digestivas, o nerviosas o psíquicas, o hemáti-

cas, etc., las que pueden dominar. También hay que acogerse al presunto pelagroso con la idea de que puede darnos tan escasos síntomas que, de no pensar en la enfermedad, no llegaríamos a un diagnóstico: una anemia, una colitis, una glositis, una anorexia, un adelgazamiento, un ligero trastorno mental, un insomnio, entre otros pueden obedecer a este tipo de carencias. Sobre todo en épocas calamitosas pueden verse con facilidad y profusión. (VELAZQUEZ) (1958) (132).

En la pelagra con tipología española, bien estudiada (1941-43) por autores españoles en Madrid, durante la pasada guerra, se ha visto que los síntomas que mejor ceden al tratamiento con la vitamina son los colíticos (con diarrea) y los trastornos mentales. Entre los demás síntomas de estos enfermos les hay como los cutáneos y las glositis que desaparecen en un alto porcentaje. (VELAZQUEZ, 1955) (133).

En épocas normales el mayor porcentaje de los pelagrosos se recluta entre los alcohólicos y en la sintomatología que aparece en estos sujetos, los resultados son casi siempre buenos, salvo, claro está, en casos muy avanzados en lo que las lesiones suelen ser ya irreversibles. En la porfirinurias que acompañan a estos enfermos de Casal o en las porfirias de otros tipos, intoxicación por el plomo, etc. se puede utilizar el ácido nicotínico ya solo, o ya asociado a la DOCA, pues todavía pa

rece resultar mayor eficacia de esta asociación (A. BENKO, 1942). En diversos tipos de insuficiencia hepática, con y sin ictericias, puede esta vitamina dar excelentes resultados (L. VILLA, 1941, GEHER, 1943) (134) (135). El ácido nicotínico a dosis pequeñas retarda y aún se opone a la acción de la heparina; a dosis algo altas es, como la heparina, anticoagulante (CUNY Y QUIVY, 1942) (136). Nebulizado en crisis asmáticas (MARTINEZ MARCHETTI y A. RAIMONDO, 1951) (137).

Se ve así pues, que uno de los usos más específicos del ácido nicotínico y sus derivados es en el tratamiento de la pelagra, así como en su profilaxis. En este padecimiento con la variada sintomatología que tiene se pueden utilizar dosis que oscilan entre los 30 y los 80 centigramos de amida nicotínica por día. Como es muy activa por la vía gástrica, basta ésta por la comodidad para recetarla, pero hay casos en que las afecciones digestivas, dificultan su absorción o que la urgencia e intensidad le requieran y entonces hay que utilizar la vía parenteral. En inyecciones debe usarse la vía hipodérmica o mejor todavía, la intramuscular, muy bien tolerada en general y de absorción más rápida que la subcutánea. En sujetos sensibles pueden aparecer las manifestaciones de intolerancia ya consignadas anteriormente, y que serán vista nuevamente al tratar los síndromes de hiperdosifi-

cación. SHIES y sus colaboradores recomiendan en los estados agudos de pelagra, una terapéutica intensiva, indicando la administración de ácido nicotínico por vía bucal en dosis frecuentes, que en la mayoría de los casos ha tenido éxito con la dosis de 50 miligramos 10 veces al día, y cuando no puede utilizarse esta vía, usan la endovenosa en la dosis de 20 mg. en 2 cc. de suero fisiológico, dos o mas veces al día. Las dosis por vía digestiva pueden llegar a ser muy altas, hasta de 6 gramos y mas al día en tomas fraccionadas y progresivas, siempre que se toleren (FERREIRA-MARQUEZ, 1947) (138). No es de extrañar que una porción de síntomas que pueden ofrecerse como de pelagrosos, no cedan al ácido nicotínico, ello es debido a que en este cuadro hay un nexo carencial en el que participan avitaminosis.

VELAZQUEZ (1955) (139) insiste en que éste es el motivo de que la levadura sea a dosis conveniente, más eficaz en la mayoría de las veces que una sola de estas vitaminas que puedan darse terapéuticamente.

La respuesta al ácido nicotínico en la pelagra es prodigiosa. En las primeras 24 horas el escozor y el color bermejo de la piel y la hinchazón de la lengua desaparecen, y la sialorrea disminuye. Las infecciones de la boca curan rápidamente y asimismo las infecciones de otras mucosas, notablemente las de la faringe, uretra, va

gina y recto. Las náuseas, vómitos, diarrea cesan en - las 24 horas, y a la vez el paciente se alivia del peso epigástrico y del dolor y distensión del abdomen. El ape- tito reaparece. Los síntomas psíquicos se alivian rapi- damente, en muchos casos, de la noche a la mañana. El in- tellecto se despeja, y los que llegaron a presentar sínto- mas de demencia se apaciguan, se adaptan a su ambiente y recuerdan y comprenden su anterior estado psicótico. Tan específico es el ácido nicotínico en este aspecto, que - puede usarse como agente diagnóstico en enfermos con - franca psicosis, en los cuales haya duda de la asociación de la pelagra. Las lesiones cutáneas palidecen y se cu- ran, pero este efecto se desarrolla mas lentamente. La acción del ácido nicotínico es menor en las lesiones cu- táneas húmedas, ulceradas o fuertemente pigmentadas. Tam- bién la porfirinuria asociada a la pelagra desaparece - con este tratamiento. Muchas veces la pelagra está com- plicada con neuritis periférica por carencia de tiamina. La neuritis no mejora por la terapéutica del ácido nicot- ínico y debe tratarse con tiamina o con un concentrado vitamínico rico en la vitamina B1. Otros enfermos de pe- lagra se alivian añadiendo a su terapéutica específica - la riboflavina, y tal vez la vitamina B6 puede ser un eq- uivalente. (GOODMAN y GILMAN, 1945) (140).

Otra aplicación clínica del ácido nicotínico -

es en las diabetes, en las que, junto con un mayor consumo de otras vitaminas (B1, C) habría también necesidades mas altas de ácido nicotínico (VELAZQUEZ) (141). Los autores americanos (SYDENSTRICKER, 1939-43) (142) describieron un cuadro carencial de esta vitamina en diabéticos que fueron sometidos a tratamiento insulínico sin reducción de hidratos de carbono o en los que, siguiendo a ADLERSBERG y FORGES, eran sometidos a dietas insulínógenas ricas en estos principios alimenticios. La dosificación en estos enfermos sería mas bien media: entre 20 y 40 centigramos. En las enfermedades por los Rayos X y por el radio, y extensivamente por algunos autores en radiodermatitis, pueden administrarse con resultados satisfactorios. En dismenorreas (HUEGINS, 1952) (143).

El ácido nicotínico se ha ensayado en el tratamiento de las psicosis no asociadas a deficiencias de alimentación y se ha visto que no posee valor terapéutico en ellas. Pero tiene singular valor como agente diagnóstico para la diferencia entre las psicosis de origen nutricional y las de otras causas (GLECKLEY, SYDENSTRICKER y GRESLIN, 1939) (144). Sin embargo, las encefalopatías provocadas por deficiencia de ácido nicotínico no ocurren necesariamente en las regiones en donde la pelagra es endémica. Por ejemplo JOLLIFFE y sus colaboradores en 1940 (145) describieron un síndrome encefalopáti-

co en alcohólicos caracterizado por la obnubilación del sensorio, rigideces de rueda dentada y falta de control en los reflejos de prensión y succión. Este síndrome, casi siempre mortal cuando es tratado con la terapéutica ordinaria, dio sólo 13,6 de mortalidad en un grupo de 22 enfermos tratados con el ácido nicotínico en dosis de un gramo diario, por vía bucal, mas 200 mg. de nicotinato - sódico por vía intramuscular e intravenosa. Aunque algunos de los pacientes no presentaran ninguno de los síntomas clásicos de la pelagra, aparte los trastornos del sistema nervioso central, JOLLIFFE y sus colaboradores opinan que tal síndrome encefalopático es la consecuencia de un extraordinario déficit de ácido nicotínico. Los antecedentes de la dieta de estos enfermos y el efecto - específico de la terapéutica con ácido nicotínico apoyan esta creencia.

En la intoxicación por el plomo, por las sulfonamidas, por los barbitúricos, etc. se ha recomendado el ácido y amida nicotínico. En neuritis valvares pueden obtenerse resultados excelentes, quizás por mejorar el metabolismo porfirínico (BONILLA, 1946) (146). En casos agudos de glomerulonefritis puede dar buenos resultados (G. RUGGIERI, 1947) (147), y en general en la terapéutica vascular (CONDORELLI, 1948) (148). En las perniosis con excelentes resultados (GOURLAY, 1948) (149).

En otros casos deben de asociarse sustancias de gran interés biológico; córticosterona, (en formas adinámicas y con marcada astenia); vitaminas K y C (en formas colíticas ulcerativas y sangrantes), etc. (VELAZQUEZ) (150).

Por la acción vasodilatadora cerebral, que tiene el ácido nicotínico puede dar excelente resultado en embolias cerebrales no masivas. (FURTADO, 1942) (151). Ácido nicotínico al 5 por 100. Inyectables de 2 cc. intravenosa lenta, de 1/2 ampolla (5 centigramos) a 2 ampollas (20 centigramos).

En la activación de la fibrinólisis por una combinación de ácido nicotínico y heparina (BELLER Y SELLIN 1960) (152); en fibrinólisis inducida (DEUTSCH, ELSNER y FISCHER, 1960) (153); y en trombólisis del conejo con un tratamiento asociado de ácido nicotínico y heparina, según estudios de SAILER Y BHER en 1960 (154). Así también MARAZA Y LUCA (1960) (155) exponen la acción fibrinolítica del ácido nicotínico. En neuralgias y neuritis la nicotinamida en asociación con la vitamina B₁₂, y adenosina trifosfórica (PIVA, 1960) (156).

Ácido Nicotínico y Colesterolemia.- Es un prebiosa candente de la clínica obtener los descensos de la colesterolemia como recuerdo terapéuticos valiosos en muchos procesos de la patología en los que probablemente

su elevación tiene valor fisiopatológico. Entre las últimas observaciones clínicas y experimentales acerca del ácido nicotínico, está la de su acción de descenso sobre la colesterolemia. Son varios los investigadores que han llevado a efecto estas experiencias, entre ellos tenemos principalmente a JARSONS W.B. y col. (1957) (157), quienes demostraron que la administración de ácido nicotínico en altas dosis en enfermos con hipercolesterolemia, el colesterol del plasma descendió significativamente. La concentración de lípidos sanguíneos totales fue reducida en la mayoría de los enfermos, pero a un grado inferior que la concentración de colesterol. Reacciones secundarias consistentes en llamaradas y pruritos, tendían a disminuir rápidamente a los pocos días del tratamiento. Urticarias, náuseas y vómitos que fueron observados en algunos enfermos, disminuyeron cuando la droga fue suspendida temporalmente y no reaparecieron cuando la medicación fue reanudada.

En vista de la falta o poca toxicidad de altas dosis de ácido nicotínico en animales, parecería posible aplicar dosis mas altas que la usada en enfermos que no muestran una respuesta favorable en este tratamiento (GOODMAN y GILMAN 1955) (158). No se conocen estudios en los que el ácido nicotínico haya sido administrado a seres humanos en dosis de esta cantidad, durante períodos

prolongados, si bien la nicotinamida ha sido utilizada - en dosis de 4 gramos por día, durante períodos prolongados hasta de 12 años, sin efectos nocivos (WILLIAM KAUFMAN, 1955) (159). Si bien la nicotinamida no causa algunas de las reacciones secundarias que origina el ácido nicotínico, no se han estudiado sus efectos en los lípidos del plasma porque ALTSCHUL y col. en 1955, (160) informaron que la amida era ineficaz en este terapéutica.

Para estas experiencias, muestras de sangre - fueron extraídas para la determinación de lípidos y lípido proteínas, a intervalos semanales durante las primeras - cuatro semanas del tratamiento y después cada dos semanas. El colesterol fue determinado por dos métodos: el de - BLOOR (1916) (161) y ZAK y col. (1954) (162). Este último procedimiento fue efectuado en conjunto con el fraccionamiento lipoproteínico según el método de BOYD (1954) (163), en el que fracciones de suero proteínico son separadas por electroforesis de papel. Los fosfolípidos fueron determinados por el método de MAC LAY (1951) (164) - modificando por el método de GOMORI, y los lípidos totales por el método del BLOOR (1928) (165).

El ácido nicotínico fue administrado inicialmente a dosis diarias totales de tres gramos. El sistema de medicación fue: o una cápsula (500 mg.) seis veces al día, o 2 cápsulas tres veces al día. El tratamien

to fue procedido en estas dosis durante cuatro semanas - al menos en todos los pacientes. En enfermos en que la concentración del plasma decrecía y se mantenía en niveles inferiores a 250 mg. por 100 cc., la dosis diaria - fue reducida a 1.5 gr. En otros en que la concentración de colesterol no decrecía significativamente, la dosis - fue aumentada a 4,5 gr. En dos enfermos en que esta cantidad no tuvo efecto, la dosis fue aumentada a tres gramos por día.

El mecanismo por el cual el ácido nicotínico - reduce la concentración del colesterol en sangre, es desconocido. Debido al papel desempeñado por el ácido nicotínico en la oxidación intracelular, ALTSCHUL y col. (160), especularon la formación de oxicolesteroles, que posiblemente se excretan mas rápidamente que el colesterol. Según LARSONS, esta hipótesis no ha sido evidenciada por trabajos experimentales.

En una discusión sobre el uso de esteroles, en la hipercolesterolemia, el Consejo de Farmacia y Química de la Asociación Médica Americana, señaló recientemente "En vista de que no existe evidencia concluyente, de efectos benéficos en la prevención del tratamiento de ninguna enfermedad, un ensayo terapéutico de esteroles está justificado unicamente sobre la base de su seguridad aparente y de la inoportunidad de cualquier otra -

forma corriente de Terapia. (1956) (166).

Esta observación también puede aplicarse al uso de altas dosis de ácido nicotínico, en tanto que los estudios de PARSONS (157) sugieren que es una droga segura e inofensiva, que puede alterarla favorablemente la concentración de lípidos en sangre de enfermos con hipercolesterolemia.

Sobre estas mismas experiencias clínicas de la acción del ácido nicotínico, sobre el colesterol, están los trabajos de ALTSCHUL R. y col. en 1958 (167), quienes ya en el año de 1955, habían informado que el ácido nicotínico en dosis relativamente altas, en el hombre de 1 gramo o mas por 50 libras de peso de cuerpo y por día, en muchos casos disminuye el colesterol del suero en el hombre y en conejos, y en este inhibe la arteriosclerosis colesterol experimental. Esto ha sido plenamente confirmado por otros autores, relativo al hombre por PARSONS y otros (1956) (168); ACHON y colaboradores, 1957 (169); O'REYLLY y col. 1957 (170); PARSONS y FLINN, 1957 (171); GOLINER y VACHALEX, 1958 (172); MERRIL y LEMLEY - STONE, 1957 (173), estos últimos en relación al conejo.

Existe el interrogante de si una dosis tan alta de ácido nicotínico es tóxica especialmente para el hígado. Una serie de análisis de la función hepática y otros exámenes de rutina efectuados por los investigado-

res en enfermos que recibieron este tratamiento por períodos relativamente largos, no revelaron nada anormal. En animales experimentales que habían recibido dosis aún más altas, los resultados fueron muy contradictorios. En 1939 UNNA, (174), señaló que la toxicidad del ácido nicotínico, según informaba ELVEHJEM y colab. en 1938, (175), referente a un solo perro, probablemente era debida a la alta acidez del ácido nicotínico y no a una acción específica. Esta aseveración fue apoyada por la inocuidad del nicotinato de sodio, utilizado por ACKERHANN, (1939) (176), cuyos experimentos habían sido repetidos por ELVEHJEM y cols., pero sustituyendo el ácido nicotínico por su sal sódica. UNNA demostró que el ácido tiene un Ph de 3.3, mientras una solución de nicotinato de sodio correspondiente al 10% de ácido, tiene un Ph de 7,1. UNNA señala además "el nicotinato de sodio está completamente disociado en solución, y por ello no se puede esperar ninguna diferencia en la acción de este compuesto frente a la del ácido mismo.

Aún después de haber expuesto UNNA la acción tóxica de altas dosis de ácido nicotínico por su alta acidez y haber sugerido el uso de su sal sódica en experimentos animales, una serie de autores continuaban en estudios del efecto tóxico de grandes dosis de ácido nicotínico, atribuyendo este efecto a una acción específi-

ca y desatendiendo los descubrimientos de UNNA. HANDLER y DANN, en 1942, (177) informaron que ratas que habían recibido una alimentación conteniendo un 2% de ácido nicotínico, ganaron de peso, pero adquirieron hígados grasos, según se comprobó por su contenido aumentado de estos cuerpos. No se realizó ningún examen microscópico. Por otra parte, la nicotina no producía hígado graso, pero detenía el crecimiento de los animales. Por el contrario, ASCHKENASY y MINGOT, en 1946, (178), demostraron que la nicotina no detenía el crecimiento, pero producía focos necróticos en el hígado, y un aumento de su contenido en grasa. Estos dos cambios fueron evidentes cuando los animales recibieron una alimentación libre de proteínas, pero no se evidenciaron cuando la alimentación contenía caseína. Finalmente, JAMES, 1953 (179), no encontró ninguna alteración de los lípidos hepáticos, tras la inyección de ácido nicotínico en ratas. También hay muchos informes contradictorios sobre el nivel de azúcar en sangre y sobre el glicógeno en hígado tras la administración de ácido nicotínico, aspecto que consideraremos más ampliamente más adelante. HALLAY, 1957, (180) y otros médicos prescriben en muchos casos el ácido nicotínico para hacer descender la glucemia en el hombre.

Los trabajos de ALTSCHUL y cols. 1958 (181, - 182, 183) se resumen a que, parece bien confirmado que el

ácido nicotínico en dosis relativamente altas, hacen decaer el colesterol del suero en individuos sanos y enfermos. Se investiga la toxicidad de la sustancia, y se señala que es la alta acidez y no una acción específica, la responsable de las alteraciones gastrointestinales. Los Test, hechos en 12 individuos sanos, mostraron que una solución suavizada de ácido nicotínico tan eficaz para rebajar el colesterol del suero como el ácido nicotínico puro. En caso de poca tolerancia, merece ser ensayada una solución de ácido nicotínico, suavizada con bicarbonato de sodio o de potasa.

Además de los trabajos de FARSONS de 1957 (184-185), sobre estos ensayos de aplicaciones clínicas del ácido nicotínico sobre la hipercolesterolemia de hipercolesterolemia, este mismo autor ha expuesto junto con FLINN otros (186), posteriores, 1959 en los cuales sigue demostrando que el colesterol sérico, puede ser reducido en la mayoría de los pacientes hipercolesterolémicos, por la administración de grandes dosis de ácido nicotínico, mientras los pacientes continuaban con su dieta habitual. Se afirma que la nicotinamida es ineficaz en la reducción del nivel del colesterol sérico. Los efectos secundarios después de la ingestión del ácido nicotínico, fueron los mismos que en anteriores experiencias ya mencionadas, como son un enrojecimiento y prurito, que se apa-

ciguaron y cesaron en las primeras etapas de la terapia y no interfirieron el tratamiento. Una serie de exámenes de función hepática y biopsia del hígado en 17 pacientes después de 1 año de tratamiento fueron normales.

Largos períodos de estudio se requieren para determinar cual es la forma de terapéutica para prevenir o retardar la hipercolesterolemia y la progresión de arteriosclerosis en humanos, así como en el colesterol de los conejos.

Acido Nicotínico y Glucosa.- En los estudios del ácido nicotínico en la hipercolesterolemia, PARSONS W.B., ha encontrado en recientes experiencias (1961)(187) después de la administración de grandes dosis de ácido nicotínico por largos períodos, no solamente reducción de la hipercolesterolemia, sino también alteraciones en las funciones hepáticas en una minoría de pacientes, descenso de la tolerancia de la glucosa en muchos, y elevación del ácido úrico. En estas experiencias, es imposible establecer con certeza que las alteraciones hepáticas hayan sido causadas por el ácido nicotínico. El desarrollo de diabetes mellitus en tres pacientes de una serie, no puede ser definitivamente atribuida al ácido nicotínico. Los niveles de ácido úrico sérico, tienden a ascender con la terapia del ácido nicotínico, sin haber sido observados episodios clínicos de gota o de calculosis re-

nal. Esta hiperuricemia puede ser relacionada con los trabajos de GERTLER M, y asociados (1951) (188), y los mas recientes reportajes de KOHN y FROZAN (1951) (189), en que esta hiperuricemia es asociada con síndromes cerebrales. No se sabe la significancia de estos cambios en el nivel del ácido úrico en relación con la terapia del ácido nicotínico. Debe ser recalorado que el uso del ácido nicotínico en grandes dosis, en cualquier forma de tratamiento para la hipercolesterolemia, debe ser considerado experimental hasta que el último efecto en la arterioesclerosis humana, pueda ser confirmado.

Por otra parte GURIAN y ADLERSBERG (1959) (190) han reportado una marcada reducción de la tolerancia de la glucosa, incluso con la aparición de una franca diabetes, demostrada por una alteración del nivel de la glicemia, como en una tolerancia de glucosa diabética, en pacientes que han tomado grandes dosis de ácido nicotínico. La alteración de curva de tolerancia de la glucosa, ocurrió casi inmediatamente después de la administración del ácido nicotínico y regresó a la normal pocas horas después cuando la droga fue descontinuada. No se ha encontrado que el ácido nicotínico empeore el control de la diabetes que comienza en adulto, y que sigue un tratamiento con insulina y con dieta, observación hecha por otros investigadores. Sin embargo, BELLE y sus asocia-

dos (1958) (191), han reportado que la diabetes empeoró en un paciente.

Los estudios de la tolerancia de la glucosa he-
cha en la Clínica Mayo, han confirmado las observaciones
de GURIAN y ADLERBERG, y han sugerido la conclusión de
que la tolerancia de la glucosa es distintamente altera-
da en la mayoría de los pacientes que reciben ácido nicotí-
nico (ACHOR, 1961) (192).

La reducción de la tolerancia de los carbohi-
dratos está de acuerdo con las observaciones de LAMMERS,
SIDERIUS y GAARENSTROON (1950) (193), sobre los efectos
del ácido nicotínico en los niveles de glucemia en animas
les y personas. Desde que el ácido nicotínico ha eleva-
do el nivel de glucemia en ratas intactas, pero no en -
los animales pancreatonizados que reciben insulina, ellos
han postulado que sus efectos son el resultado de la in-
hibición de la secreción de insulina.

Los efectos observados en la tolerancia a los
carbohidratos son completamente contradistintos a los de-
mostrados en ratas por MIRSKY y asociados (1957) (194),
quienes encontraron que el ácido nicotínico, como otros
derivados varios del Triptófano, dan resultados hipoglu-
cémicos, presumiblemente, porque ellos inhiben la degra-
dación enzimática de la insulina.

Los trabajos de MIRSKY y col. han demostrado -

que la administración L-Tryptófano, resulta en un significativo descenso del azúcar sanguíneo de ratas normales, pero no en ratas diabéticas. Concomitantemente con la respuesta hipoglicémica del triptófano por boca, existe un descenso en la actividad insulínica de las ratas y ratones normales intactos (195-196). (1957). En conformidad la respuesta hipoglicémica puede ser atribuida, en parte, al mínimo de un aumento de la eficacia de la insulina endógena, consecuente a un descenso en la proporción de destrucción de insulina. En vista de la acción hipoglicémica del triptófano, los autores consideraron pertinente, hacer estudios de varios productos metabólicos de los aminoácidos, sobre la glucemia normal y en ratas diabéticas.

Los derivados del triptófano fueron disueltos en bicarbonato de sodio al 0,5% y ajustados a un pH de 8.0. La concentración de la solución fue tal que permitía la administración de 0,1 mM a 0,4 mM del compuesto en 5 ml. por 100 gr. de peso del cuerpo, por tubo digestivo. La diabetes mellitus aloxánica, fue provocada en ratas por inyección subcutánea de 180 mg. de alloxan (5% solución) por kilo de peso. Aquellos animales que presentaron una significativa glicosuria, se les principió a administrar una dosis de insulina protamina Zinc de una unidad por día (ELLI LILLY). Aproximadamente un mes después, la in-

salina fue descontinuada por dos días, y las ratas que no presentaron apreciable descenso en su glucemia después de una comida durante la noche, fueron usadas en estos estudios. Los resultados se redujeron a que, una significativa hipoglicemia es producida por la administración de ácido nicotínico y otros derivados, y que la administración oral de nicotinamida, causa una significativa respuesta hiperglicémica.

Hay cuatro métodos para la degradación del triptófano (197). En los animales diabéticos alloxanizados, el ácido picolínico es formado probablemente por la oxidación del ácido hidroxiantranílico (MAHLER, 1956) (198). Solamente una relativamente pequeña proporción del triptófano administrado puede ser calculado por los métodos anteriormente mencionados, es posible que existan otros para la determinación de este amino ácido (DALGLIEN, 1955) (199).

Con la excepción de los estudios con el ácido nicotínico y nicotinamida, no hay esencial información disponible sobre la glucemia de ratas u otras especies. Los reportes sobre los efectos del ácido nicotínico y nicotinamida, sobre la glucemia, son para ambos elementos, numerosos y contradictorios; hay reportes que informan que ellos ascienden la glucemia (200-204), al mismo tiempo que hay informaciones o reportajes, que ellos descienden

den la glucemia (205-214), y hay otros investigadores - que afirman, que no tienen ningún efecto sobre la glucemia. (215-219). CORREL y col. (1952) (220), encuentran que la inyección intravenosa de sulfato de hidroxitriptamina creatinina, produce rápidamente una hiperglucemia - en ratas y en conejos; ZAMBOTTI y de BERNARD (1953) (221), informan que el índole 3-acético, reduce la glucemia en ratas.

Los presentes datos, incluso, no proporcionan - ninguna clara visión de los contradictorios hallazgos anteriormente mencionados. Es aparente sin embargo, que - inhibición insulínica y acción hipoglucémica del triptófano, (195), no está supeditada a la equivalencia de ningún método específico de degradación. Así, la administración oral de ácido nicotínico, de ácido nicotinúrico, - ácido antranílico y otros, producen un significativo descenso en la glicemia de las ratas. No obstante, el ácido kimurénico y la nicotinamida administrados por boca, producen un aumento de la glucemia. El ácido indol-escatolico, un producto de la modificación de la cadena lateral del triptófano, produce una significativa respuesta hipoglucémica. Los productos de hidrólisis del triptófano, indol y escatol, no producen significantes cambios en la glucemia de ratas cuando se administran por vía oral.

Además de su relación como productos de degra-

derivados del triptófano, algunos de los compuestos que son efectivos como agentes hipoglucémicos, tienen en común un efecto sobre el crecimiento de las plantas. El indol 3-acético, es la mayor hormona natural en el crecimiento de las plantas (THINAUN, K, y col. 1955)(222). El 5-Hidroxitriptamina se asemeja al indol-3-acético en algunos de sus efectos sobre las plantas (PICKLES y SUTCLIFFE, 1955) (223). El 5-hidroxiindoleacético posee un pequeño grado de actividad auxínica. (EK y WITKOFF, 1955) (224). Igualmente el ácido antranílico, ha sido reportado como poseedor de influencia auxínica sobre las plantas, (FRANK, 1938) (225). El efecto del ácido nicotínico y del ácido nicotinámico, es tal, que permite categorizarlos como hormonas del crecimiento de las plantas. (BONNER y BONNER, 1940-1948) (226,227). Aunque no hay información disponible concerniente a la actividad reguladora del crecimiento de las plantas de los otros derivados que producen hipoglucemia, ellos cumplen algunos de los conocidos requerimientos estructurales para tal actividad. (MIRSKY y colab. 1956) (228). La posibilidad que la acción hipoglucémica de los derivados del triptófano sea relacionada con su capacidad en la función reguladora del crecimiento de las plantas, guía al estudio sobre la influencia de varios reguladores naturales y sintéticos del crecimiento de las mismas, co-

bre la glucemia en ratas, y la observación que varios - de tales reguladores, son efectivos también como agentes hipoglucemiantes cuando se dan por tubo digestivo a ratas. (228).

Independientemente de las características estructurales que determinan la actividad de los derivados metabólicos del triptófano, la hipoglucemia, puede ser producida a la equivalencia de la presencia de insulina. El hecho de que las ratas estrictamente con diabetes - alloxanizada, no respondan a la administración de ácido nicotínico o de ácido indol 3-acético, indica que la - respuesta en ratas normales, no puede ser debida ni a un descenso en la secreción o en la actividad de algunos factores hipoglucemiantes, o a una acusada acción hepática. Sin embargo, la respuesta en la rata normal, pero no en la rata diabética, puede ser debida a un aumento en la proporción de insulina segregada por los islotes de Langerhans o a un descenso en la proporción de - insulina endógena consumida, consecuente a una inhibición de insulinasas. Esto último es lo mas probable por la demostración de la inhibición de insulinasas por los derivados del triptófano que ejercen acción o efectos - hipoglucemiantes. (MIRSKY, 1957) (229).

Acciones secundarias.- Hemos expuesto algunas acciones secundarias en lo anteriormente descrito, según

lamos que las primeras dosis pueden provocar enrojecimiento, prurito y escozor en la piel, a la vez que se eleva la temperatura cutánea en uno o dos grados centesimales. El máximo de efecto en esta reacción ocurre a la media hora de ingerido el medicamento, y cesa pocas horas después. Esta reacción puede acaso evitarse administrando dosis pequeñas y repetidas utilizando la amida del ácido nicotínico (GOODMAN Y GILMAN, 1945)(230). Las grandes dosis de ácido nicotínico producen aumento de la secreción gástrica de ácido clorhídrico, espasmos epigástricos e intestinales, eructos, náuseas, y vómitos alguna vez. No hay alteraciones en el pulso, respiración, presión arterial, consumo de oxígeno y electrocardiograma. SERRILL Y BUTLER (1938) (231), han estudiado las reacciones vasomotoras en mujeres normales a quienes se administraron diariamente diversas cantidades de ácido nicotínico, y se observaron rubores a intervalos impredecibles. La frecuencia e intensidad de los rubores aumentaban a tenor de las dosis administradas. WILLIAM O. PARLUE (1961) (232) ha observado que en los tratamientos con ácido nicotínico para la arteriosclerosis, a los cuales nos hemos referido anteriormente, los pacientes presentaban hipalbuminemia, edema, y anormales funciones del hígado conforme los análisis efectuados después de recibir tres gramos diarios de ácido

nicotínico durante seis meses. Las seroalbúminas y las funciones hepáticas mejoraron rápidamente y el edema desapareció, cuando la terapéutica del ácido nicotínico fue descontinuada. PARSONS, (1960) (109), ha encontrado ocasionalmente durante estos tratamientos nicotínicos, reactivaciones de úlcera péptica. RIVIN, 1959, (233), en sus experiencias de aplicación nicotínica en familias hipercolesterolémicas, efectivamente estos pacientes presentaron marcada reducción en el colesterol sérico, después de la terapéutica con largas dosis de la droga, pero el tratamiento fue descontinuado, después de catorce meses, por comensar a aparecer ictericia, por probable repercusión intrahepática, con alteraciones funcionales de la vesícula, por la supuesta toxicidad del ácido nicotínico. Estos efectos del descenso del nivel del colesterol sérico, han sido demostrados con la administración de nicotina por BRAND V. VON SEITZ W. 1960 (234), demostrando también la inhibición de la síntesis de ácidos grasos y del colesterol en el hígado in vitro.

Acido nicotínico como profiláctico.- SPIES, GRANT, STONE y Mc LESTER (1938), (235) estudiaron extensamente el valor del ácido nicotínico en la profilaxis de la pelagra. Seleccionaron gran número de pacientes con síntomas subclínicos, en quienes cabía fundadamente

esperar que se presentaran agudizaciones durante el período del experimento, y los dividieron en dos grupos. El grupo experimental recibió ácido nicotínico diariamente, pero no así el grupo de testigos. A unos y otros se les alimentó con una dieta insuficiente por igual. - Los 22 pacientes del grupo de testigos que fueron observados hasta el fin del estudio tuvieron evidentes manifestaciones de pelagra, y en los 173 del grupo experimental, que fueron protegidos por la administración del ácido nicotínico, ni uno solo presentó síntomas de esta enfermedad. Es más, durante el período de profilaxis, en todos ellos hubo clara mejoría de los síntomas de la pelagra subclínica.

Sólo por tanteo se puede establecer la dosis profiláctica del ácido nicotínico, pues existe una extensa escala de necesidades individuales. SPIES y colaboradores hallaron que algunos individuos se conservaban en buena salud con 50 mg. diarios repartidos en varias tomas, mientras que en otros, fueron necesarios - 1000 mg. diarios, cantidad mayor que la utilizada para el tratamiento de las exacerbaciones de la enfermedad - (GOODMAN y GILMAN) (236).

Como advertencias generales para su uso, pueden indicarse las siguientes: las primeras dosis deben ser pequeñas como dijimos anteriormente, para probar la

tolerancia y evitar reacciones fuertes; deben darse preferentemente después de las comidas. Los alcalinos alteran el valor terapéutico de la vitamina; los hipotéticos y antitérmicos analgésicos, reducen un poco su valor cuantitativo. Por vía parenteral debe darse nunca en una sola inyección dosis mayor de 20 centigramos, y mejor nicotinamida, que ácido nicotínico. (VELAZQUEZ) - (237).

SINDROMES CARENCIALES.- Ha quedado plenamente demostrado que el ácido nicotínico es un factor importante en la alimentación y que su carencia conduce a la pelagra. No se sabe con seguridad si esta enfermedad resulta de una deficiencia única o múltiple, pero la aparición de sus más importantes síntomas puede ser evitada por la adición de ácido nicotínico a una dieta pelagrogénica. En el perro aparecen como síntomas destacados, inflamaciones que llegan a ulcerarse en las mucosas digestivas (boca, faringe, esófago); pigmentaciones en boca (lengua negra); (VELAZQUEZ) (238); con esto suele coincidir un estado de diarrea o estreñimiento (T. HERMANO, 1938) (239), y marcada anemia de tipo simple. La anemia, la detención del crecimiento, la astenia, suelen tardar o no llegar a desaparecer con la vitamina PP. Esto ha hecho pensar que la "lengua negra del perro" - no puede considerarse como avitaminosis pura, sino que

a ésta se asocian la falta de otros factores (hemógeno, Lactoflavina, etc.) (VEIAZQUEZ). Los síntomas digestivos y los pigmentarios, son los que mas rapidamente y - con mas facilidad desaparecen. (CONDORIELLI, 1940, KARNE 1940) (148 y 240).

En el hombre, insiste VEIAZQUEZ; como lo han hecho otros autores, en que las avitaminosis mas o menos puras de ácido nicotínico deben de llamarse "enfermedad de Cajal", pues el nombre de pelagra, no es propio de muchas de las manifestaciones de este complejo patológico. El término pelagra, (pelle agra, piel ruda, áspera), es falso muchas veces, porque hoy sabemos que hay enfermos de este tipo que llegan a morir del cuadro carencial y no han llegado a presentar alteraciones cutáneas. En época de hambre, y carencial colectivas, hay muchos enfermos frecuentemente con cuadros sub-clínicos: entre los síntomas neurológicos y psíquicos hay una primera fase, la mas difícil de diagnosticar, porque pueden pasar desapercibidos, una serie de síntomas, entre los cuales tenemos: irritabilidad del carácter, pérdida de memoria, insomnio, astenia, y en fases mas avanzadas, formas delirantes y de inconsciencia, con movimientos retrógrados del tipo de succión, prehensión, debidos a alteraciones de zonas diencefálicas, subtalámicas. Se han llegado a describir síndromes encefalopáticos en -

esta carencia, y respondiendo muy bien al tratamiento por vitamina (JOLIFFE, 1940). Hay síndromes pelagroides graves en los que además del ácido nicotínico, es preciso asociar otras vitaminas (B1 y C), y aún preparadas de hígado, hierro, corticosterona, etc. (OLIVER - PASQUAL, 1939), (241). Una gran parte de los delirios alcohólicos, se sabe hoy que obedecen a esta carencia. Este síndrome descrito por JOLIFFE y colaboradores, es casi siempre mortal cuando es tratado con la terapéutica ordinaria, dió sólo 13,6 de mortalidad en un grupo de 22 enfermos tratados con el ácido nicotínico en dosis de un gramo diario, por vía bucal, más 200 mgg. de nicotinato de sodio por vía intramuscular o intravenosa. Aunque algunos de los pacientes no presentaron ninguno de los síntomas clásicos de la pelagra, aparte de los trastornos del sistema nervioso central, JOLIFFE y sus colaboradores opinan que tal síndrome encefalopático es la consecuencia de un extraordinario déficit de ácido nicotínico. Los antecedentes de la dieta de estos enfermos y el efecto específico de la terapéutica con ácido nicotínico apoyan esta creencia. En España fue destacada la importancia del alcohol en la pelagra por los autores CALMARZA y de GREGORIO (1870, 1880) (242, 243), en el siglo pasado. Con motivo de alcoholismo, de infecciones, etc. pueden despertarse cuadros con trastor-

nos agudos de deficiencia también agudas provocadas en enidas anicótínicas (aniacinosis) (GOTTLIB, 1944), - (244); tales trastornos son del tipo de perturbaciones mentales, estupor y confusión mental, con diagnósticos a veces de los más diversos: uremia, demencia arterioesclerosa, accidentes vasculares cerebrales, entre otros.

Uno de los órganos cuyo metabolismo que más padece en la insuficiencia de esta vitamina es el hígado, y sobre todo en algunos aspectos de su metabolismo. Se sabe sin lugar a dudas que el metabolismo de las porfirinas se hace principalmente en este órgano, y sus lesiones conducen a una eliminación desmesurada de estos cuerpos, eliminación que constituye el síndrome porfirúrico y uno de los síntomas de la porfiria (T. HERNAN-DO, 1938) (245). En la hipovitaminosis PP, pronunciada, como en la pelagra, aparece porfirinuria, ésta traduce una alteración hepática con toda seguridad, y cede a la administración de dicha vitamina. (VELAZQUEZ, 1940) (246). Los autores ingleses han descrito lesiones ganglionares simpáticas y alteraciones de células piramidales de la corteza de células de Purkinje del cerebelo y de los núcleos grises centrales. (CHEEVER SHATTUCK, 1938) (247); (NORMAL JOLIFFE y col. 1940) (248).

Son frecuentes lesiones de polineuritis, por una posible asociación de la insuficiencia en aneurina.

El adelgazamiento es uno de los síntomas mas frecuentes y precoces, y sobre todo si se asocia a la astenia, antes de dar el caso como carencial hay que estudiarlo - bien para descartar una posible lesión tuberculosa; es de interés recordar en este momento, dice VELAZQUEZ, que la prueba de la sedimentación globular no es propia para este diagnóstico diferencial debido a que en la enfermedad están aumentados los valores de la sedimentación eritrocítica. También puede pensarse en una enfermedad de Addison, y entonces hay que reparar que la prueba de la insulina no vale para establecer la diferencia, pues si son sensibles a ella los enfermos de insuficiencia suprarrenal, también lo son los de la enfermedad de Oajal; es estudio de la hipotensión, de las pigmentaciones, puede no servir y es preciso hacer una investigación fina del caso y llegar a determinar sodio en sangre. Los síntomas hemáticos, son de los mas precoces, sobre todo en los niños; una anemia de tipo perniciosiforme, macrocitaria, pobre en hierro y que se acompaña - muchas veces, sobre todo en la edad infantil escolar, - con glositis (lengua blanquecina y tendencia papilar a la atrofia), es la regla. (VELAZQUEZ) (249).

También precoces en su presentación son las alteraciones digestivas, la hipoclorhidria o hipoquilía y el estreñimiento aparecen en seguida. Las lesiones -

de intestino delgado son mucho mas precoces que las de intestino grueso y frecuentemente mas todavía que las mismas lesiones gástricas. El lógico sospechar que debido al terreno carencial y la facilidad para producir inflamaciones mucosas seguidas de ulceraciones en esta avitaminosis, un porcentaje de úlceras gástricas (gastró duodenales) pueden obedecer a esta etiología. Por diversos autores se admite en muy primera fila, un factor gástrico en la génesis de la pelagra (SYDENSTRICKER, SPIES, PETRI, 1939-43), sin haberse fijado todavía ni su alcance, ni su naturaleza. Como otros síntomas digestivos tenemos entre otros la esomatitis, enteritis y diarrea. La lengua se encuentra enrojecida, hinchada y con tendencia a ulcerarse. Existe sialorrea y las glándulas salivales están engrosadas. La diarrea es recurrente, las heces son líquidas y ocasionalmente hemorrágicas. (GOODMAN Y GILMAN) (250).

En aparato cardiovascular, pueden presentarse insuficiencias centrales, descompensaciones miocárdicas, etc. La amida nicotínica sostiene cuando se absorbe en cantidades normales, el tono y el dinamismo cardiovascular, pudiéndose decir que este elemento, juntamente con la vit. B1, son de los mas fundamentales para el funcionamiento del músculo cardíaco (BLAS MOIA y FERNANDO F. BATELE, 1939) (251).

Síndromes por hiperdosificación.- La administración continuada del ácido y amida nicotínicos no dan cuadros tóxicos, pues el exceso de la vitamina administrado se elimina por los emuntorios naturales; si, pueden presentarse alteraciones agudas de intolerancia.

La administración del ácido nicotínico (con menos intensidad la de la amida o nicotinamida), puede producir, según la sensibilidad del enfermo, y casi exclusivamente cuando se da por vía parenteral, una sintomatología del siguiente tipo: enrojecimiento de la zona de cabeza y cuello, hipotensión que se prolonga bastante tiempo y todo ello conduce con relativa frecuencia a un estado nauseoso, anorexia, vómitos, fatiga, dolores abdominales en forma de calambres, vértigos, crisis digérrica, etc. (SEBRELL, 1940-43); FERREIRA MARQUEZ, (1947-49). Todo esto parece explicarse por las propiedades vasodilatadoras del ácido nicotínico, lo que hace que en inyección este cuerpo tenga una acción farmacológica muy parecida a la de la acetilcolina y aún a la histamina. La nicotinamida disminuye la colinesterasa o inhibe su acción de donde es dable observar una respuesta acetilcolónica indirecta. De todo esto, podemos deducir que las administraciones parenterales deben de preferirse de la nicotinamida que es mejor tolerada que el ácido nicotínico. (VELAZQUEZ) (252).

Preparaciones.- Los preparados mas importantes son: ácido nicotínico, U.S.P., amida del ácido nicotínico, N.W.R., y nicotinato de sodio o nicotinato sódico. Son sustancias blancas, cristalinas, inodoras y ligeramente amargas. El ácido nicotínico se utiliza en solución (frascos que contienen 30 mg en 5 cc o 10 mg en 10 cc) y en tabletas que contienen 25, 50 ó 100 mg cada una.

Presentación en la Naturaleza. Fuentes de Vitamina PP. La pelagra como enfermedad humana está bastante extendida y mucho mas en épocas calamitosas y de hambre colectiva, y ello permite que se conozca el valor de los diferentes alimentos desde el punto de vista de su contenido en esta vitamina. El valor de los alimentos en ácido nicotínico se expresa generalmente en miligramos, ya que no se ha fijado unidad de otro tipo para las valoraciones de la misma.

Entre los alimentos y sustancias de gran acción antipelagrosa tenemos los hígados de mamíferos en general, y el de ternera en particular y la levadura seca, aquellos con unos 150 miligramos de ácido nicotínico por kilogramos, y la levadura con unos 570 miligramos por kilogramo.

El contenido de la leche de mujer en nicotina, anda alrededor de 0,1 miligramo por 100 y es intere

sante que naciendo el niño con escasa reserva de la ni-
gma (salvo en el corazón, en los demás órganos hay menos
contenido que en el adulto), parece que en la leche au-
menta en los meses que siguen al parto.

La nicotinamida en leche de mujer:

Calostros	0,16 miligramos	%
del 2 a 9 días	0,07	
del 9 a 16 días	0,15 a 34	

en ayunas por debajo de valores normales y si se da, a
las dos horas ya aumenta en leche, mucho antes que otras
vitaminas (LWOLF y MOREL, 1942) (253).

El ácido nicotínico se halla distribuido en -
la naturaleza con gran abundancia y su estabilidad quí-
mica impide se produzcan síntomas de carencia en circun-
stancias normales. Solamente cuando la alimentación es-
tá muy sobrecargada de proteínas vegetales (maíz), apa-
recen los síntomas de la pelagra. Se encuentra ácido -
nicotínico en la levadura, salvado de arroz, remolacha;
nicotinamida en el hígado, miocardio, cerebro, etc. No
existe en la harina de maíz (substancia pelagrizante),
harina de centeno, tocino, aceite, cebolla, patata, man-
zana, ciruela.

Parece interesante según se desprende de los trabajos de KREHL, TERLY y ELVENJEM (1945) (254), que la agregación a la dieta de una cierta cantidad de salvado o de grano entero molido, aumenta las necesidades en ácido nicotínico de la dieta. Parece como si se dificultase la absorción del mismo o se estorbase en su síntesis o favoreciese su destrucción por la flora intestinal. La leche y productos lácteos parecen, como la agregación de la vitamina, hacer de profilácticos de este trastorno. Por este camino podrá quizás explicarse, el porqué resulta pelagrogénico la dieta de maíz, aún teniendo este grano, casi la misma proporción en vitamina B1 que los huevos, leche y avena. Las proteínas y, en particular el triptófano, resultan sinérgicas de la niacina. Ya GOLDBERGER (1922-25) señaló que los pelagrosos se benefician de ciertas proteínas alimenticias incluyendo los aminoácidos triptófano y cistina. En cambio un exceso de adenina (entra como componente de las nucleoproteínas) crea un cuadro avitaminósico donde predominan los caracteres pelagroides (RASKA, 1947) (295). Una dieta alcalina y sobre todo, el calcio (aguas cálcicas, alimentos ricos en Ca, etc.) se oponen a la pelagra por dieta de maíz (256):

Alimento.	Milig. de Ac. Nic. por 100 gramos	Alimento	Milig. de Ac. Nic. por 100 gramos.
Hígado de ternera.	15-18	Polvo de leche desg.	10,0
Hígado de cerdo...	9	Salvado de trigo ...	5
Jamón	5	Lentejas	7
Carne de Ternera..	5	Trigo (pan 6)	1
Carne de Cerdo ...	3	Patatas (sin cáscaras)	1
Carne de Caballo..	5	Arroz	3,5
Riñón de Ternera..	12	Semillas de soja ...	5
Salmon	6	Garbanzos	12,5
Sardinias	6,5	Lev. de cerveza seca	57
Arenques	3	Cacahuetes	19
Merluza	4	Almendras	8
Bacalao	2	Avellanas	4
Leche de vaca	0,41	Tomate	0,2
Bonito	16	Lechuga	0,4
Gambas y Ugalas .	4		

Absorción, depósito y circulación de la vitamina PP. Caso de que el ácido nicotínico llegue al intestino, como tal o como amida, la absorción se realiza fácilmente, se deposita principalmente en algunos órganos, tales como el hígado, riñón,

corazón, pulmón, etc.

En muchos de estos depósitos se encuentra ya el estado de amida, figurando esta forma, mas bien como forma de reserva. El hígado se encarga de esta metilación, hasta tal punto de que en insuficiencias hepáticas o en lesiones de este órgano (tetracloruro de C. etc.) disminuye la eliminación urinaria de esta niacinamida (NAJJAR y HALL, 1945) (257); (ELLINGER, 1947) (258). Según trabajos de SPIES y colaboradores (VILTER, etc. 1939-42) - (259) se sabe que el nivel de la sangre en la vitamina y en las cohidrasas, está bastante disminuido en los enfermos con mal de Casal y su nivel se normaliza en seguida de administrar ácido o amida nicotínica. En la orina también pueden reflejarse estos niveles de nicotemidemia, en tanto en el sujeto normal aparece, en la orina una cantidad de 50 a 300 gammas de ácido nicotínico (ácido y amida) por cada 100 cc. de esta secreción, en el sujeto en cuadro carencial no puede demostrarse la vitamina en la orina. Algo parecido ocurre en la sangre: para el sujeto normal pueden darse los valores de 600 gammas por 100 cc, y en los enfermos pelagrosos está por debajo de 500 y en casos avanzados no puede demostrarse. Hay que tener en cuenta, llegado el momento de considerar la eliminación urinaria del ácido nicotínico, que una gran parte de éste, no se elimina como tal, sino bajo la forma de trigo-

nelina y de ácido nicotínico. En el hombre predomina temente aquella; en el perro más este ácido nicotínico. (VELAZQUEZ) (260). Los trabajos de KNOX y W. I. GROSSMAN (1946) (161) han conducido al aislamiento en la orina de un nuevo metabolito de la nicotinamida. Administrando 60 a 90 centigramos al día de la vitamina se pueden recoger en la orina hasta 10 centigramos de la N-metil-6-piridona-3-carboxilamina. EULER y SCHLENK (1939) - (78) hallaron en la sangre humana 1,5 microgramos de nicotinamida por cc. El organismo humano elimina de 5 a 25 mg. diarios de nicotinamida y ácido nicotínico (GOODMAN y GILMAN) (262).

Para complementar estos anteriores datos del ácido nicotínico y su amida, diremos algo de las relaciones que guarda con otras vitaminas y hormonas. Los "factores vitamínicos" que están en más íntima conexión con el factor PP son, en primer término, la lactoflavina o B2, la aneurina o B1, y la piridoxina o B6. No debe de andar muy lejos de estas en cuanto a las relaciones con la PP, la A o axeroftol como vitamina protectora de los epitelios. En la metabolización de las grasas, sobre todo a considerar su absorción digestiva, la PP se conecta con las vitaminas de su grupo y con la A-D. En el metabolismo y funciones nerviosas la PP complementa, pero no substituye nunca, a la tiamina o B1, y con muchos los

trabajos del lado clínico que acentúan los buenos resultados de esta asociación ácido nicotínico-nicotina, en una porción, da afecciones del sistema nervioso central. - (MOORE, 1940) (263).

Menos estudiadas y conocidas aparecen, las relaciones de la vitamina que ahora estudiamos con las diferentes hormonas. Se sabe por ejemplo que en la pelagra hay profundas alteraciones de tipo degenerativo, reversibles en las primeras fases, pero irreversibles en los casos muy avanzados y de porte caquéctico, de las suprarrenales (DAVIES, 1939) (264). Posiblemente la función de la corteccia suprarrenal se afecte en seguida en estas avitaminosis y así pueda explicarse que la astenia y decaencia para todo trabajo, tanto físico como intelectual, sea uno de los primeros síntomas carenciales. Si bien algunos autores, han logrado resultados que pueden catalogarse como buenos al tratar síndromes de insuficiencia suprarrenal con el ácido nicotínico, El Dr. VELAZQUEZ, piensa que no deben de hacerse generalizaciones demasiado optimistas respecto a esta vitamina sola y aislada, - pues esta astenia y alteraciones suprarrenales se presentan con carácter mareado con la insuficiencia de todo el complejo B2 y a su administración responden mejor que con la sola ingestión de ácido nicotínico, sin olvidar tampoco al ácido ascórbico o Vitamina C de la que depen-

de todavía mas intensamente el funcionamiento de las corticoadrenales.

Además de hormonas y vitaminas hay factores de la dieta que se relacionan y aún complementan en algunas funciones (crecimiento, apetito, etc.) con el ácido nicotínico. De este tipo parece ser el triptófano (SPECTOR Y MITCHEL. 1946) (265).

CAPITULO IV

TECNICA Y MATERIAL

Explicamos en nuestras experiencias para la realización de las determinaciones de Reserva Alcalina y de Glucemia, el método de VAN SLIKE, para la primera, y el procedimiento del ácido pícrico de BENEDICT, para la segunda. Describimos a continuación ambos procedimientos.

Reserva Alcalina. Método de VAN SLIKE.— Se funda en saturar el plasma de ácido carbónico a la tensión alveolar, con la cual el álcali disponible pasa a bicarbonato sódico. Ulteriormente, por adición de ácido sulfúrico, se mide este bicarbonato por el ácido carbónico desprendido. La cifra de reserva alcalina nos expresa el tanto por ciento en volumen, del ácido carbónico que ha sido capaz de fijar el plasma para la formación del bicarbonato con el álcali libre.

El plasma se obtiene extrayendo sangre venosa, sin compresión para la búsqueda de la vena. La sangre extraída se mezcla con oxalato potásico (0,05 gramos de

oxalato por 10 de sangre; nosotros usamos dos gotas de una solución al 20% de oxalato potásico, por cada 10 cc. de sangre). Se centrifuga hasta conseguir el plasma transparente. Para saturarle de ácido carbónico a la tensión alveolar, se depositan 3 cc. en un embudo de llave E, (figura n^o.2) que va unido por un tubo de goma a un frasco que contiene granalla de vidrio. Por la abertura O, se sopla con lentitud, 10 ó 12 veces, mientras el tapón d del embudo de llave se mantiene entreabierto. Después de cada espiración, se cierra el tapón hasta que se inicia la siguiente. Entonces, se cierra el tapón d y la llave g y separan el embudo del tubo de goma, se le imprimen a aquél movimientos en todos sentidos para que el plasma se sature de ácido carbónico. Conviene dejar en reposo el aparato unos segundos e insistir otra vez en todas estas operaciones. El esquema de este aparato está en la figura adjunta, con el de VAN SLYKE.

Es necesario comprobar previamente, la buena marcha del aparato de VAN SLYKE (figura n^o.1) para asegurarse que las llaves ajustan perfectamente, debiendo estar cuidadosamente embadurnadas con vaselina pura. Una vez lleno el aparato de mercurio hasta un poco por encima de las perforaciones de la llave E y después de cerrada ésta, se abre la llave F (en la posición S) y se hace descender al depósito H, unido al aparato por un tubo de goma de gruesas paredes. El descenso se hará con lenti-

tuad, y cuando el mercurio ha descendido en el aparato - por debajo de la llave F, se eleva con precaución el depósito H, con lo que el mercurio ascenderá, y al llegar a la llave E, producirá un sonido metálico seco, signo de que el aparato no contiene burbujas de aire.

Para la determinación se hace descender el depósito H, manteniéndole colgado del soporte ad hoc (posición II). En el depósito g, se vierten II gotas de amoníaco a 1 por 100 (1) y con una pipeta; bajo esta solución se deposita 1 cc. de plasma saturado de ácido carbónico. Se abre con sumo cuidado la llave E, para que el plasma penetre en el aparato sin que pase la solución de amoníaco. Se agrega 1 cc. de agua destilada al depósito g y se hace pasar con idénticas precauciones, evitando, naturalmente, que penetre aire. A continuación se vierte 1 cc. de ácido sulfúrico al 10 por 100 en g y se le hace pasar, igualmente, al interior del gasómetro. En tonces se desciende el depósito H hasta que el mercurio llegue hasta el trazo 50, estando la llave F en la posición B; se cierra la llave F y se agita el aparato para que la pequeña masa líquida, en unión de un poco de mercurio contenidos en el gasómetro, se mezclen bien, invigiándose diez a doce veces. Se vuelve a colocar el apa-

(1) Para obtener el NH_3 libre de ácido carbónico, se le trata con una solución saturada de barita. Se filtra y se separa el exceso de bario por el sulfato amónico.

Con el aparato de VAN SLYKE, se observó una estricta ligazón entre la lectura antes y después de cada determinación, para la debida exactitud de las mismas.

GLUCOSA.- La glucemia según el procedimiento del ácido pírico de BENEDICT, fundado en la formación de ácido pídramínico por la acción de la glucosa en solución alcalina, resulta de fácil determinación. La casa Zeiss construye un calorímetro (modelo CRECKLIUS-SEIFERT) (figura nº 4.), cuya fotografía adjuntamos, que simplifica la técnica extraordinariamente, el cual hemos usado para nuestras experiencias, permitiendo la dosificación con una décima de sangre. Operamos del siguiente modo: 0,2 de sangre, recogidas por medio de una pipeta, se incorporan a 1,8 de agua destilada, cuidando de aspirar y expeler el agua con la pipeta después de arrojada la sangre para arrastrar los restos del producto que quedan en aquella. Después se agrega 1 cc. de solución ácido pírico, purísimo al 1,20 por 100 (1); se agita y al cabo de unos minutos, se filtra por papel de CRECKLIUS SEIFERT y el filtrado se mezcla con solución de sosa al 20 por 100, cuidadosamente preparada, en proporción de 10 a 1. Como se puede obtener generalmente, 1,5 de filtrado, se agre-

(1) Esta solución, que se prepara disolviendo el ácido pírico en agua caliente, hay que conservarla al abrigo de la luz (frasco negro) y renovarla con frecuencia.

ga a esta cantidad 0,15 de solución de sosa. Esta mes-
ola se hace en un tubo largo y estrecho, y graduado. El
tubo con la mesola se lleva al baño de agua herviente, -
durante cinco minutos exactamente, sin dejarla en contac-
to con el fondo del baño. Al cabo de los cinco minutos,
se saca el tubo y se enfría rápidamente al chorro de -
agua fría. Después se lleva la solución al tubido cua-
drangular que acompaña al aparato y se hace la lectura -
con arreglo a la técnica colorimétrica corriente. El co-
lorímetro de CREGLIUS SEIFERT no necesita solución pa-
trón; lleva una cuña a seco, coloreada. La lectura debe
hacerse pronto; no debe mediar mas de media hora entre -
el calentamiento y la lectura. (267)

Los animales utilizados en nuestro trabajo, -
fueron perros con pesos aproximados entre seis y catorce
kilos, y en series de tres para cada dosis, tanto de ácido
de nicotínico como de nicotinamida. Los animales se man-
tuvieron a una dieta constante de proteínas y haciendo -
las determinaciones en ayunas. La pauta de trabajo que
se siguió fué la siguiente: determinación normal, inye-
ción endovenosa de la vitamina P₂, en las diferentes do-
sis empleadas (10 mg., 50 mg., 100 mg., 200 mg., 500 mg.
por kilo de peso), luego determinaciones, a la hora, dos
horas, tres horas, 12 horas, 24 horas, 48 horas después
de administrada la droga, y en ocasiones que se estimó -
necesario, hasta las 72 horas. Con el ácido nicotínico,

a la dosis de 10 mg, por kilo de peso, y en la experiencia con la glucosa, se hizo una nueva serie de tres perros, con la modalidad de inyectar cada 24 horas, durante tres días, haciendo las determinaciones con la pauta anteriormente dicha (1^a. h., 2^a. h., 3^a. h., 12 h., 24 h., después de la administración de ácido nicotínico.) Todas estas operaciones fueron llevadas a cabo previa sujeción del animal, haciendo las sangrías y las inyecciones en las venas de las extremidades anteriores y posteriores, las cuales fueron afeitadas para una mejor visualización del vaso.

Los fármacos empleados fueron:

- 1^a. Ácido Nicotínico purísimo, elaborado por F.E.R.O.S.A. (Barcelona), en soluciones acuosas preparadas en nuestro laboratorio de Farmacología Experimental, al 1%, 1,5%, 2% y 15%.
- 2^a. NICOTINAMIDA Bayer, de 0,1 g, en ampollas de 2 cc.

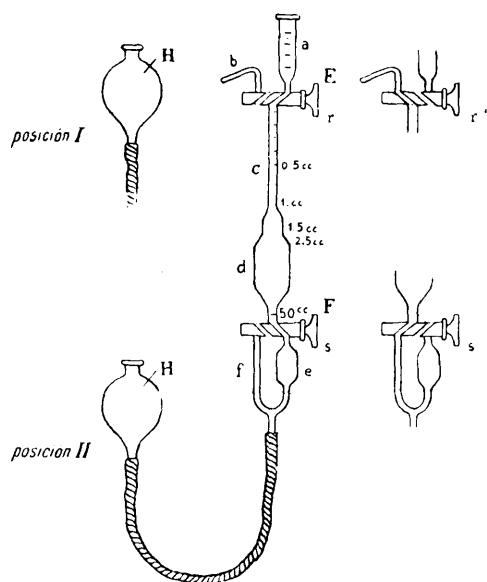


Figura 1

Aparato de VAN SLYKE

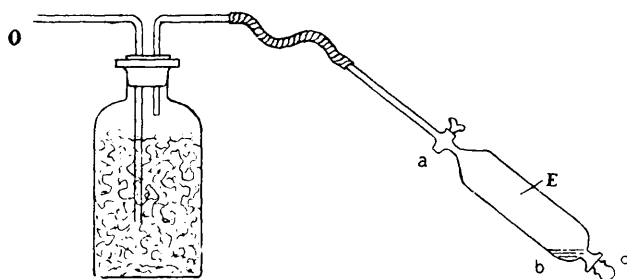


Figure 2

APARATO DE VAN SLAKE. Tabla para el cálculo del CO₂.

Volumen de gas observado V x 760	C. c. de CO ₂ en combinación química con 100 c. c. de plasma				Volumen de gas observado V x 760	C. c. de CO ₂ en combinación química con 100 c. c. de plasma			
	15°	20°	25°	30°		15°	20°	25°	30°
0.20	9.1	9.9	10.7	11.8	0.60	47.7	48.1	48.5	48.6
1	10.1	10.9	11.7	12.6	1	48.7	49.0	49.4	49.5
2	11.0	11.8	12.6	13.5	2	49.7	50.0	50.4	50.4
3	12.0	12.8	13.6	14.3	3	50.7	50.9	51.3	51.4
4	13.0	13.7	14.5	15.2	4	51.6	51.9	52.2	52.3
5	13.9	14.7	15.5	16.1	5	52.6	52.8	53.2	53.2
6	14.9	15.7	16.4	17.0	6	53.6	53.8	54.1	54.1
7	15.9	16.6	17.4	18.0	7	54.5	54.8	55.1	55.1
8	16.8	17.6	18.3	18.9	8	55.5	55.7	56.0	56.0
9	17.8	18.5	19.2	19.8	9	56.5	56.7	57.0	56.9
0.30	18.8	19.5	20.2	20.8	0.70	57.4	57.6	57.9	57.9
1	19.7	20.4	21.1	21.7	1	58.4	58.6	58.9	58.8
2	20.7	21.4	22.1	22.6	2	59.4	59.5	59.8	59.7
3	21.7	22.3	23.0	23.5	3	60.3	60.5	60.7	60.6
4	22.6	23.3	24.0	24.5	4	61.3	61.4	61.7	61.6
5	23.6	24.2	24.9	25.4	5	62.3	62.4	62.6	62.5
6	24.6	25.2	25.8	26.3	6	63.2	63.3	63.5	63.4
7	25.5	26.2	26.8	27.3	7	64.2	64.3	64.6	64.3
8	26.5	27.1	27.7	28.2	8	65.2	65.3	65.5	65.0
9	27.5	28.1	28.7	29.1	9	66.1	66.2	66.4	66.2
0.40	28.4	29.0	29.6	30.0	0.80	67.1	67.2	67.3	67.1
1	29.4	30.0	30.5	31.0	1	68.1	68.3	68.3	68.0
2	30.3	30.9	31.5	31.9	2	69.0	69.1	69.2	69.0
3	31.3	31.9	32.8	32.8	3	70.0	70.0	70.2	69.9
4	32.3	32.8	33.4	33.8	4	71.0	71.0	71.1	70.8
5	33.2	33.8	34.3	34.7	5	71.9	71.9	72.1	71.8
6	34.2	34.7	35.3	35.6	6	72.9	72.9	73.0	72.7
7	35.2	35.7	36.2	36.5	7	73.0	73.9	74.0	73.6
8	36.1	36.6	37.2	37.4	8	74.8	74.8	74.9	74.5
9	37.1	37.6	38.1	38.4	9	75.8	75.8	75.8	75.4
0.50	38.1	38.5	39.0	39.3	0.90	76.7	76.7	76.8	76.4
1	39.1	39.5	40.0	40.3	1	77.8	77.7	77.7	77.3
2	40.0	40.4	40.9	41.2	2	78.7	78.6	78.7	78.2
3	41.0	41.4	41.9	42.1	3	79.7	79.7	79.6	79.2
4	42.0	42.4	42.8	43.0	4	80.7	80.5	80.6	80.1
5	42.9	43.3	43.8	43.9	5	81.6	81.5	81.5	81.0
6	43.9	44.3	44.7	44.9	6	82.6	82.5	82.4	82.0
7	44.9	45.3	45.7	45.8	7	83.6	83.4	83.4	82.9
8	45.8	46.2	46.6	46.7	8	84.5	84.5	84.3	83.8
9	46.8	47.1	47.5	47.6	9	85.5	85.3	85.2	84.8
0.60	47.7	48.1	48.5	48.6	1.0	86.5	86.2	86.2	85.7

Figura 3

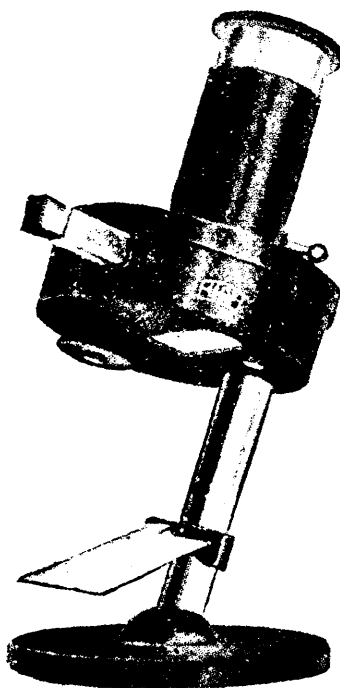


Figura 4

Colorímetro de GRECKLIUS-SEIFERT para la determinación de la glucosa.

CAPITULO V

R E S U L T A D O S

PROTOCOLO Nº 1

PERRO Nº. 1 (hembra). Peso: 6.2 Kg.

Dosis Acido Nicotínico: 10 mg/Kg. Solución 1%

Vía de administración endovenosa.

GLUCOSA.

RESERVA ALCALINA.

Basal	75 mg.	Basal	38,1 cc.
1 ^o . h.....	65 mg.	1 ^o . h.....	38,5 cc.
2 ^o . h.....	60 mg.	2 ^o . h.....	41,9 cc.
3 ^o . h.....	60 mg.	3 ^o . h.....	47,7 cc.
12. h.....	60 mg.	12. h.....	41,4 cc.
24. h.....	65 mg.	24. h.....	38,0 cc.
48. h.....	73 mg.	48. h.....	36,1 cc.

PROTOCOLO Nº 2

PERRO Nº. 2 (macho). Peso: 16 Kg.

Dosis Acido nicotínico: 10 mg/Kg. Solución 1%

Vía de administración endovenosa.

GLUCOSA

RESERVA ALCALINA

Basal	85 mg.	Basal	41,4 cc.
1 ^o . h.....	75 mg.	1 ^o . h.....	47,1 cc.
2 ^o . h.....	62 mg.	2 ^o . h.....	48,7 cc.
3 ^o . h.....	60 mg.	3 ^o . h.....	54,4 cc.
12. h.....	60 mg.	12. h.....	51,9 cc.
24. h.....	80 mg.	24. h.....	44,2 cc.
48. h.....	85 mg.	48. h.....	41,4 cc.

PROTOCOLO Nº 3

PERRO Nº. 3 (macho). Peso: 13,5 Kg.

Dosis Acido Nicotínico: 10 mg./Kg. Solución 1,5%.

Via de administración endovenosa.

<u>GLUCOSA.</u>		<u>RESERVA ALCALINA</u>	
Basal	90 mg.	Basal	63,4 cc.
1 ^a . h.....	65 mg.	1 ^a . h.....	65,3 cc.
2 ^a . h.....	95 mg.	2 ^a . h.....	69,1 cc.
3 ^a . h.....	80 mg.	3 ^a . h.....	72,2 cc.
12. h.....	90 mg.	12. h.....	69,1 cc.
24. h.....	80 mg.	24. h.....	62,4 cc.

PROTOCOLO Nº 4

PERRO Nº. 4 (hembra). Peso: 17 Kg.

Dosis Acido Nicotínico: 100 mg/kg. Solución 2%

Via de administración endovenosa.

<u>GLUCOSA.</u>		<u>RESERVA ALCALINA</u>	
Basal	95 mg.	Basal	54,4 cc.
1 ^a . h.....	85 mg.	1 ^a . h.....	71,9 cc.
2 ^a . h.....	85 mg.	2 ^a . h.....	76,8 cc.
3 ^a . h.....	90 mg.	3 ^a . h.....	69,1 cc.
12. h.....	95 mg.	12. h.....	77,7 cc.
24. h.....	90 mg.	24. h.....	62,4 cc.
48. h.....	95 mg.	48. h.....	53,8 cc.

PROTOCOLO Nº. 5

PERRO Nº. 5 (hembra). Peso 11 Kg.

Dosis Acido Nicotínico: 100 mg/kg. Solución 2%

Vía de administración endovenosa.

<u>GLUCOSA.</u>		<u>RESERVA ALCALINA.</u>	
Basal	110 mg.	Basal	67,2 cc.
1 ^o . h.....	105 mg.	1 ^o . h.....	71,0 cc.
2 ^o . h.....	100 mg.	2 ^o . h.....	74,8 cc.
3 ^o . h.....	88 mg.	3 ^o . h.....	73,9 cc.
12. h.....	95 mg.	12. h.....	70,0 cc.
24. h.....	100 mg.	24. h.....	73,0 cc.
48. h.....	105 mg.	48. h.....	66,2 cc.

PROTOCOLO Nº. 6.

PERRO Nº. 6 (macho). Peso 8,5 kg.

Dosis Acido Nicotínico: 100 mg/kg. Solución 2%

Vía de administración endovenosa

<u>GLUCOSA.</u>		<u>RESERVA ALCALINA.</u>	
Basal	105 mg.	Basal	63,2 cc.
1 ^o . h.....	100 mg.	1 ^o . h.....	66,2 cc.
2 ^o . h.....	95 mg.	2 ^o . h.....	67,2 cc.
3 ^o . h.....	100 mg.	3 ^o . h.....	67,2 cc.
12. h.....	100 mg.	12. h.....	69,1 cc.
24. h.....	95 mg.	24. h.....	67,3 cc.
48. h.....	110 mg.	48. h.....	62,4 cc.

PROTOCOLO Nº. 7

PERRO Nº. 7 (macho). Peso: 6,5 kg.

Dosis Acido Nicotínico: 200 mg/kg. Solución 15%

Vía de administración endovenosa

<u>GLUCOSA.</u>		<u>RESERVA ALCALINA.</u>	
Basal	90 mg.	Basal	51,5 cc.
1ª. h.....	90 mg.	1ª. h.....	60,3 cc.
2ª. h.....	70 mg.	2ª. h.....	53,6 cc.
3ª. h.....	65 mg.	3ª. h.....	62,3 cc.
12. h.....	80 mg.	12. h.....	63,2 cc.
24. h.....	70 mg.	24. h.....	49,7 cc.
48. h.....	70 mg.	48. h.....	55,7 cc.

PROTOCOLO Nº. 8

PERRO Nº. 8 (macho). Peso: 7,5 kg.

Dosis Acido Nicotínico: 200 mg/kg. Solución 15%

Vía de administración endovenosa.

<u>GLUCOSA.</u>		<u>RESERVA ALCALINA.</u>	
Basal	95 mg.	Basal	51,6 cc.
1ª. h.....	65 mg.	1ª. h.....	69,0 cc.
2ª. h.....	70 mg.	2ª. h.....	65,2 cc.
3ª. h.....	70 mg.	3ª. h.....	74,8 cc.
12. h.....	70 mg.	12. h.....	62,3 cc.
24. h.....	78 mg.	24. h.....	61,3 cc.
48. h.....	90 mg.	48. h.....	49,0 cc.

PROTOCOLO Nº. 9

PERRO Nº. 9 (macho) Peso: 11 kg.

Dosis Acido Nicotínico: 200 mg/kg. Solución 15%

Vía de administración endovenosa.

GLUCOSA.

RESERVA ALCALINA.

Basal	90 mg.	Basal	47,1 cc.
1ª. h.....	80 mg.	1ª. h.....	54,8 cc.
2ª. h.....	75 mg.	2ª. h.....	56,5 cc.
3ª. h.....	70 mg.	3ª. h.....	58,6 cc.
12. h.....	80 mg.	12. h.....	53,2 cc.
24. h.....	90 mg.	24. h.....	55,5 cc.
48. h.....	90 mg.	48. h.....	48,6 cc.

PROTOCOLO Nº. 10

PERRO Nº. 10 (hembra) Peso: 5 kg.

Dosis Acido Nicotínico: 500 mg./kg. Solución 15%

Vía de administración endovenosa.

GLUCOSA.

RESERVA ALCALINA.

Basal	90 mg.	Basal	51,6 cc.
1ª. h.....	80 mg.	1ª. h.....	56,5 cc.
2ª. h.....	75 mg.	2ª. h.....	65,2 cc.
3ª. h.....	70 mg.	3ª. h.....	60,0 cc.
12. h.....	85 mg.	12. h.....	57,4 cc.
24. h.....	105 mg.	24. h.....	53,6 cc.
48. h.....	90 mg.	48. h.....	54,5 cc.

PROTOCOLO Nº. 11

PERRO Nº. 11 (macho) Peso: 10 kg.

Dosis Acido Nicotínico: 500 mg/kg. Solución 15%

Vía de administración endovenosa.

GLUCOSA.

RESERVA ALCALINA.

Basal	105 mg.	Basal	46,0 cc.
1ª. h.....	75 mg.	1ª. h.....	54,8 cc.
2ª. h.....	80 mg.	2ª. h.....	56,7 cc.
3ª. h.....	70 mg.	3ª. h.....	66,2 cc.
12. h.....	85 mg.	12. h.....	62,4 cc.
24. h.....	65 mg.	24. h.....	47,1 cc.
48. h.....	100 mg.	48. h.....	44,2 cc.

PROTOCOLO Nº. 12

PERRO Nº. 12 (hembra) Peso: 12 kg.

Dosis Acido Nicotínico: 500 mg/kg. Solución 15%

Vía de administración endovenosa.

GLUCOSA.

RESERVA ALCALINA.

Basal	98 mg.	Basal	39,9 cc.
1ª. h.....	78 mg.	1ª. h.....	47,1 cc.
2ª. h.....	78 mg.	2ª. h.....	49,7 cc.
3ª. h.....	75 mg.	3ª. h.....	49,7 cc.
12. h.....	78 mg.	12. h.....	41,9 cc.
24. h.....	85 mg.	24. h.....	38,5 cc.
48. h.....	95 mg.	48. h.....	41,4 cc.

PROTOCOLO N^o. 13

PIERRO. n^o. 13 (macho). Peso: 9 kg.

Dosis Acido Nicotínico 10 mg/kg. Solución 1%

Vía de administración endovenosa, inyectando cada 24 horas durante tres días.

GLUCOSA

	Basal	75 mg.
	1 ^a . h.....	65 mg.
1er.dia.	2 ^a . h.....	60 mg.
	3 ^a . h.....	60 mg.
	12 h.....	60 mg.
	24. h.....	65 mg.
	Nueva inyección.	
	1 ^a . h.....	75 mg.
	2 ^a . h.....	62 mg.
2 ^a . dia.	3 ^a . h.....	80 mg.
	12. h.....	60 mg.
	24. h.....	90 mg.
	Nueva inyección.	
	1 ^a . h.....	50 mg.
	2 ^a . h.....	45 mg.
3er. dia.	3 ^a . h.....	49 mg.
	12. h.....	70 mg.
	24. h.....	65 mg.

PROTOCOLO Nº. 14

PERRO Nº. 14 (hembra). Peso: 11,5 kg.

Dosis Acido Nicotínico 10 mg/kg. Solución 1%

Vía de administración endovenosa, inyectando cada 24 horas durante tres días.

GLUCOSA

	Basal	90 mg.
	1 ^o . h.....	65 mg.
1er. día.	2 ^o . h.....	95 mg.
	3 ^o . h.....	75 mg.
	12. h.....	85 mg.
	24. h.....	80 mg.
	Nueva inyección.	
	1 ^o . h.....	80 mg.
	2 ^o . h.....	90 mg.
2 ^o . día.	3 ^o . h.....	59 mg.
	12. h.....	75 mg.
	24. h.....	75 mg.
	Nueva inyección.	
	1 ^o . h.....	70 mg.
	2 ^o . h.....	65 mg.
3er. día	3 ^o . h.....	65 mg.
	12. h.....	60 mg.
	24. h.....	80 mg.

PROTOCOLO Nº. 15

PERRO Nº. 15 (macho). Peso: 8,5 kg.

Dosis Acido Nicotínico: 10 mg/kg. Solución 1%

Vía de administración endovenosa, inyectando cada 24 horas durante tres días.

GLUCOSA

	Basal	90 mg.
	1ª. h.....	70 mg.
1er. día.	2ª. h.....	80 mg.
	3ª. h.....	90 mg.
	12. h.....	80 mg.
	24. h.....	90 mg.
	Nueva inyección.	
	1ª. h.....	80 mg.
	2ª. h.....	100 mg.
2º día.	3ª. h.....	90 mg.
	12. h.....	65 mg.
	24. h.....	95 mg.
	Nueva inyección.	
	1ª. h.....	80 mg.
	2ª. h.....	80 mg.
3er. día.	3ª. h.....	108 mg.
	12. h.....	90 mg.
	24. h.....	90 mg.

PROTOKOLO Nº. 16

PERRO Nº. 16 (macho). Peso: 8 kg.

Dosis Nicotinamida (Bayer): 50 mg/kg. Ampollas de 0,1g.
(2 cc.)

Vía de administración endovenosa.

GLUCOSA.

RESERVA ALCALINA.

Basal	78 mg.	Basal	39,1 cc.
1 ^a . h.....	96 mg.	1 ^a . h.....	52,6 cc.
2 ^a . h.....	95 mg.	2 ^a . h.....	42,4 cc.
3 ^a . h.....	96 mg.	3 ^a . h.....	40,4 cc.
12. h.....	84 mg.	12. h.....	49,7 cc.
24. h.....	108 mg.	24. h.....	54,6 cc.
48. h.....	98 mg.	48. h.....	70,0 cc.
72. h.....	75 mg.	72.h.....	39,3 cc.

PROTOKOLO Nº. 17

PERRO Nº. 17 (macho). Peso: 10 kg.

Dosis Nicotinamida (Bayer): 50mg/kg. Ampollas 0,1 g. (2cc.)

Vía de Administración endovenosa.

GLUCOSA.

RESERVA ALCALINA.

Basal	70 mg.	Basal	61,3 cc.
1 ^a . h.....	90 mg.	1 ^a . h.....	80,3 cc.
2 ^a . h.....	95 mg.	2 ^a . h.....	61,4 cc.
3 ^a . h.....	92 mg.	3 ^a . h.....	66,2 cc.
12. h.....	90 mg.	12. h.....	61,3 cc.
24. h.....	70 mg.	24. h.....	61,3 cc.
48. h.....	70 mg.	48. h.....	66,1 cc.
72. h.....	72 mg.	72. h.....	59,7 cc.

PROTOCOLO Nº. 18

PERRO Nº. 18 (hembra). Peso 9,5 kg.

Dosis Nicotinaida (Bayer): 50mg/kg. Ampollas 0,1 g. (2cc.)

Vía de administración endovenosa.

GLUCOSA.

RESERVA ALCALINA

Basal	77 mg.	Basal	50,7 cc.
1ª. h.....	96 mg.	1ª. h.....	55,1 cc.
2ª. h.....	98 mg.	2ª. h.....	51,9 cc.
3ª. h.....	97 mg.	3ª. h.....	53,2 cc.
12. h.....	90 mg.	12. h.....	55,5 cc.
24. h.....	92 mg.	24. h.....	57,6 cc.
48. h.....	87 mg.	48. h.....	63,4 cc.
72. h.....	75 mg.	72. h.....	54,8 cc.

PROTOCOLO Nº. 19

PERRO Nº. 19 (macho). Peso: 14 kg.

Dosis Nicotinaida (Bayer): 100mg/kg. Ampolla 0,1 g. (2cc.)

Vía de administración endovenosa.

GLUCOSA.

RESERVA ALCALINA.

Basal	98 mg.	Basal	53,6 cc.
1ª. h.....	119 mg.	1ª. h.....	56,5 cc.
2ª. h.....	108 mg.	2ª. h.....	45,8 cc.
3ª. h.....	103 mg.	3ª. h.....	55,7 cc.
12. h.....	98 mg.	12. h.....	56,5 cc.
24. h.....	88 mg.	24. h.....	61,3 cc.
48. h.....	98 mg.	48. h.....	60,3 cc.
72. h.....	95 mg.	72. h.....	54,1 cc.

PROTOCOLO Nº. 20

PERRO Nº. 20 (macho). Peso: 10 kg.

Dosis Nicotinamida (Bayer): 100 mg/kg. Ampollas de 0,1g (2cc.)

Vía de administración endovenosa.

GLUCOSA.

RESERVA ALCALINA.

Basal	100 mg.	Basal	56,5 cc.
1ª. h.....	145 mg.	1ª. h.....	63,2 cc.
2ª. h.....	165 mg.	2ª. h.....	63,2 cc.
3ª. h.....	160 mg.	3ª. h.....	65,2 cc.
12. h.....	120 mg.	12. h.....	59,4 cc.
24. h.....	110 mg.	24. h.....	61,3 cc.
48. h.....	90 mg.	48. h.....	65,2 cc.
72. h.....	90 mg.	72. h.....	57,0 cc.

PROTOCOLO Nº. 21

PERRO Nº. 21 (macho). Peso: 12 kg.

Dosis Nicotinamida (Bayer): 100 mg/kg. Ampollas 0,1g. (2cc.)

Vía de administración endovenosa.

GLUCOSA:

RESERVA ALCALINA.

Basal	102 mg.	Basal	50,9 cc.
1ª. h.....	135 mg.	1ª. h.....	58,4 cc.
2ª. h.....	141 mg.	2ª. h.....	60,3 cc.
3ª. h.....	136 mg.	3ª. h.....	59,7 cc.
12. h.....	112 mg.	12. h.....	57,6 cc.
24. h.....	102 mg.	24. h.....	58,4 cc.
48. h.....	97 mg.	48. h.....	62,6 cc.
72. h.....	100 mg.	72. h.....	51,3 cc.

GLUCOSA. Acido Nicotínico. Dosis: 10 mg/kg.

	<u>PIERRO Nº.1</u> <u>Peso: 6.2 k.</u>	<u>PIERRO Nº.2</u> <u>Peso: 16.k.</u>	<u>PIERRO Nº.3</u> <u>Peso: 13.5 k.</u>	<u>PROMEDIO</u>
NORMAL	75	85	90	83
1 ^a . hora	65	75	65	65
2 ^a . hora	60	62	95	72
3 ^a . hora	60	60	80	67
12. hora	60	60	90	70
24. hora	65	80	80	75
48. hora	73	85	90	82

GLUCOSA. Acido Nicotínico. Dosis: 100 mg/kg.

	<u>PIERRO Nº.4</u> <u>Peso: 17.k</u>	<u>PIERRO Nº.5</u> <u>Peso: 11.k.</u>	<u>PIERRO Nº.6</u> <u>Peso: 8.5 k.</u>	<u>PROMEDIO</u>
NORMAL	95	110	105	103
1 ^a . hora	85	105	100	96
2 ^a . hora	85	100	95	93
3 ^a . hora	90	88	100	92
12. hora	95	95	100	96
24. hora	90	100	95	95
48. hora	95	105	110	103

GLUCOSA. Acido Nicotínico. Dosis: 200 mg/kg.

	<u>PERRO Nº.7</u> <u>Peso: 16.5 k.</u>	<u>PERRO Nº.8</u> <u>Peso: 7.5 k.</u>	<u>PERRO Nº.9</u> <u>Peso: 11 k.</u>	<u>PROMEDIO</u>
NORMAL	90	95	90	91
1 ^a . hora	90	65	80	78
2 ^a . hora	70	70	75	71
3 ^a . hora	65	70	70	68
12. hora	80	70	80	77
24. hora	70	78	90	79
48. hora	70	90	90	80

GLUCOSA. Acido Nicotínico. Dosis: 500 mg/kg.

	<u>PERRO Nº.10</u> <u>Peso: 5 k.</u>	<u>PERRO Nº.11</u> <u>Peso: 10 k.</u>	<u>PERRO Nº.12</u> <u>Peso: 12 k.</u>	<u>PROMEDIO</u>
NORMAL	90	105	98	97
1 ^a . hora	80	75	78	77
2 ^a . hora	75	80	78	77
3 ^a . hora	70	70	75	71
12. hora	85	85	78	82
24. hora	105	65	85	85
48. hora	90	100	95	95

GIJOCOSA. Acido Nicotínico. Dosis: 10 mg/kg. Inyección cada 24 horas.

	<u>PERRO Nº.13</u> <u>Peso: 9 k.</u>	<u>PERRO Nº.14</u> <u>Peso: 11.5 k.</u>	<u>PERRO Nº.15</u> <u>Peso: 8.5 k.</u>	<u>PROMEDIO</u>	
NORMAL	75	90	90	83	1er. DIA
18. hora	65	65	70	67	
24. hora	60	95	80	78	
30. hora	60	75	90	75	
12. hora	60	85	80	75	
24. hora	65	80	90	78	
NUEVA INYECCION					
18. hora	75	80	80	78	2o DIA
24. hora	62	90	100	84	
30. hora	80	59	90	76	
12. hora	60	75	65	67	
24. hora	90	75	95	87	
NUEVA INYECCION					
18. hora	50	70	80	66	3er. DIA
24. hora	45	65	80	63	
30. hora	49	65	108	74	
12. hora	70	60	90	73	
24. hora	65	80	90	78	

RESERVA ALCALINA. Acido Nicotínico. Dosis: 10 mg/kg.

	<u>PERRO Nº.1</u> <u>Peso: 6.2 k.</u>	<u>PERRO Nº.2</u> <u>Peso: 16 k.</u>	<u>PERRO Nº.3</u> <u>Peso: 13.5 k.</u>	<u>PROMEDIO</u>
NORMAL	38.1	41.4	63.4	47.6
18. hora	38.5	47.1	65.3	50.3
20. hora	41.9	48.7	69.1	53.2
30. hora	47.7	54.4	72.2	58.7
12. hora	41.4	51.4	69.1	54.1
24. hora	38	44.2	62.4	48.8
48. hora	36.1	41.4	65.3	47.6

RESERVA ALCALINA. Acido Nicotínico. Dosis: 100 mg/kg.

	<u>PERRO Nº.4</u> <u>Peso: 17 k.</u>	<u>PERRO Nº.5</u> <u>Peso: 11 k.</u>	<u>PERRO Nº.6</u> <u>Peso: 18.5 k.</u>	<u>PROMEDIO</u>
NORMAL	54.4	67.2	63.2	61.6
18. hora	71.9	71.0	66.2	69.7
20. hora	76.8	74.8	67.2	72.9
30. hora	69.1	73.9	67.2	66.7
12. hora	77.7	70.	69.1	72.2
24. hora	62.4	73.	67.3	67.5
48. hora	53.8	66.2	62.4	60.8

RESERVA ALCALINA. Acido Nicotínico. Dosis: 200 mg/kg.

	<u>PERRO Nº.7</u> <u>Peso: 16.5 k.</u>	<u>PERRO Nº.8</u> <u>Peso: 17.5 k.</u>	<u>PERRO Nº.9</u> <u>Peso: 11 k.</u>	<u>PROMEDIO</u>
NORMAL	56.5	51.6	47.1	51.7
10. hora	60.3	69.0	54.8	61.3
20. hora	53.6	65.2	56.5	58.4
30. hora	62.3	74.8	58.6	65.2
12. hora	63.2	62.3	53.2	59.5
24. hora	49.7	61.3	55.5	55.5
48. hora	55.7	49.0	48.6	51.1

RESERVA ALCALINA. Acido Nicotínico. Dosis: 200 mg/kg.

	<u>PERRO Nº.10</u> <u>Peso: 5 k.</u>	<u>PERRO Nº.11</u> <u>Peso: 10 k.</u>	<u>PERRO Nº.12</u> <u>Peso: 12 k.</u>	<u>PROMEDIO</u>
NORMAL	51.6	46.0	39.9	45.8
10. hora	56.5	54.8	47.1	51.8
20. hora	65.2	56.7	49.7	59.2
30. hora	60.0	66.2	49.7	58.6
12. hora	57.4	62.4	41.9	57.7
24. hora	53.6	47.1	38.5	46.4
48. hora	54.5	44.2	41.4	46.7

GLUCOSA. Nicotinamida. Dosis: 50 mg/kg.

	<u>PERRO Nº. 16</u> <u>Peso: 8 k.</u>	<u>PERRO Nº. 17</u> <u>Peso: 10 k.</u>	<u>PERRO Nº. 18</u> <u>Peso: 9.5 k.</u>	<u>PROMEDIO</u>
NORMAL	78	70	77	75
1 ^a . hora	96	90	96	94
2 ^a . hora	95	95	98	96
3 ^a . hora	96	92	97	95
12. hora	84	90	90	88
24. hora	108	70	92	90
48. hora	98	70	87	85
72. hora	75	72	75	74

GLUCOSA. Nicotinamida: Dosis: 100 mg/kg.

	<u>PERRO Nº. 19</u> <u>Peso: 14. k.</u>	<u>PERRO Nº. 20</u> <u>Peso: 10 k.</u>	<u>PERRO Nº. 21</u> <u>Peso: 12 k.</u>	<u>PROMEDIO</u>
NORMAL	98	100	102	100
1 ^a . hora	119	145	135	133
2 ^a . hora	108	165	141	138
3 ^a . hora	103	160	136	133
12. hora	98	120	112	110
24. hora	80	110	102	100
48. hora	98	90	97	95
72. hora	95	90	100	95

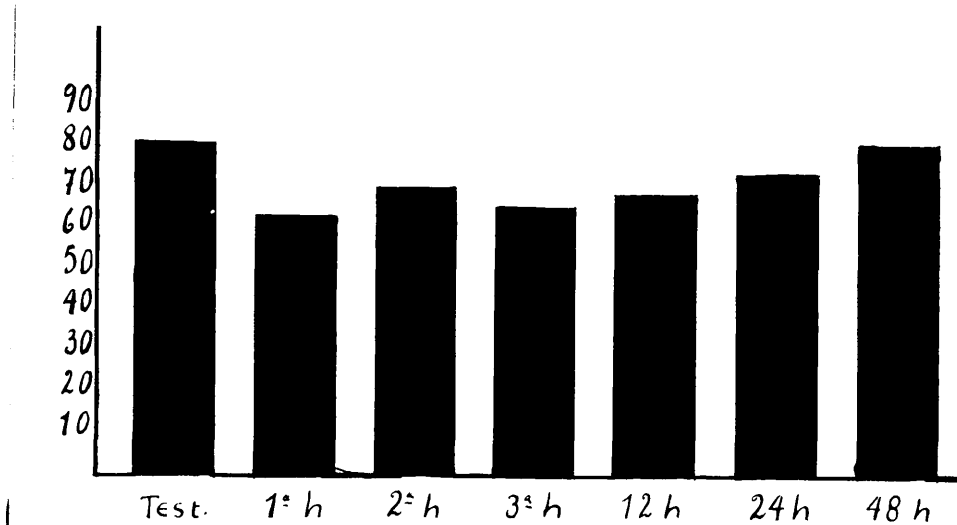
RESERVA ALCALINA. Nicotinaida. Dosis: 50 mg/kg.

	PERRO Nº.16 Peso: 8 k.	PERRO Nº.17 Peso: 17 k.	PERRO Nº.18 Peso: 19.5 k.	PROMEDIO
NORMAL	39.1	61.3	50.7	50.3
1º. hora	52.6	60.3	55.1	56
2º. hora	42.4	61.4	51.9	51.7
3º. hora	40.4	66.2	53.2	53.2
12. hora	49.7	61.3	55.5	55.5
24. hora	54.6	61.3	57.6	57.8
48. hora	70.0	66.1	63.4	66.5
72. hora	39.3	59.7	54.8	51.2

RESERVA ALCALINA. Nicotinaida. Dosis: 100 mg/kg.

	PERRO Nº.19 Peso: 14 k.	PERRO Nº.20 Peso: 10 k.	PERRO Nº.21 Peso: 12 k.	PROMEDIO
NORMAL	53.6	56.5	50.9	53.6
1º. hora	56.5	63.2	58.4	59.3
2º. hora	45.8	63.2	60.3	56.4
3º. hora	55.7	65.2	59.7	60.2
12. hora	56.5	59.4	57.6	57.8
24. hora	61.3	61.3	58.4	60.3
48. hora	60.3	65.2	62.6	62.7
72. hora	54.1	57.0	51.3	54.1

Las gráficas que exponemos a continuación, resumen de los protocolos y cuadros anteriores, de cuyos promedios han sido sacados después de una minucioso estudio, demuestran objetivamente por sí mismas, los resultados y síntesis de nuestro trabajo sobre la acción del ácido nicotínico y su acción sobre la Reserva Alcalina y Glucosa sanguínea en perros.



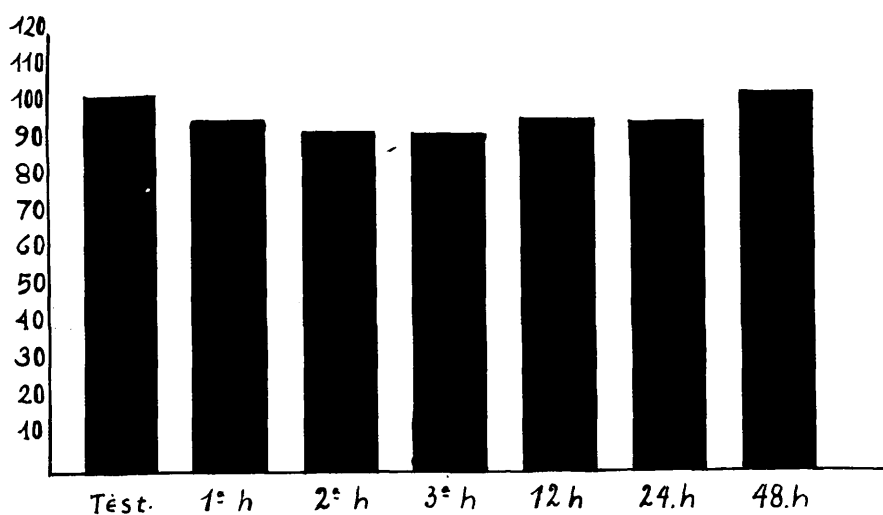
GLUCOSA . DOSIS : 10 mg/Kg . ACIDO NICOTINICO .

GRAFICA Nº.1

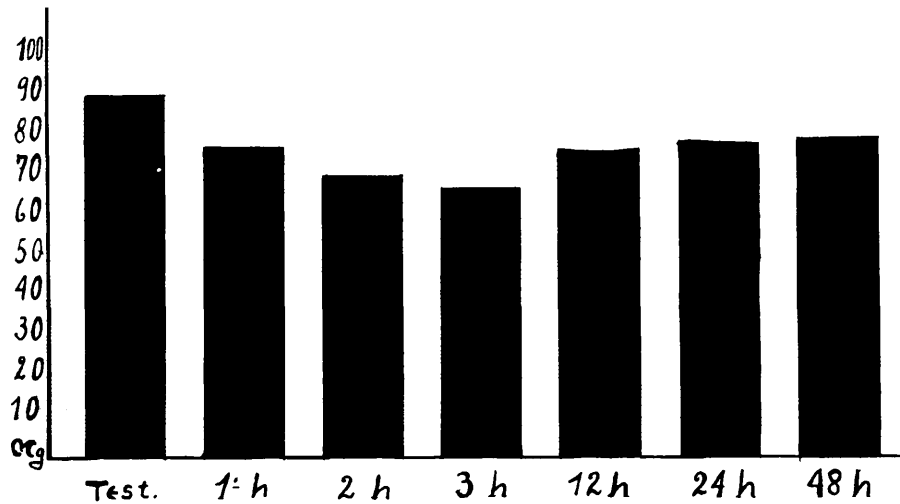
Observamos gráficamente los resultados de la administración endovenosa de ácido nicotínico en dosis de 10 mg/kg. de peso, sobre glucosa sanguínea en perros. El descenso de la misma se presenta desde la primera hora seguida a la inyección, y continúa en descenso en relación a la determinación testigo, hasta observar valores similares a ésta, a las 48 horas posteriores a la administración.

GRAFICA Nº 2.

Acido nicotínico inyectado por via endovenosa a la dosis de 100 mg/kg. de peso, y su efecto sobre la glucemia en perros. Demuestra descenso de la glucemia desde la primera hora después de la administración del ácido nicotínico, descenso que es progresivo hasta la 3ª. hora, para luego ascender también progresivamente en las siguientes determinaciones hasta llegar a normalizarse (testigo) a las 48 horas posteriores.



GLUCOSA. DOSIS: 100 mg/kg. ACIDO NICOTINICO.



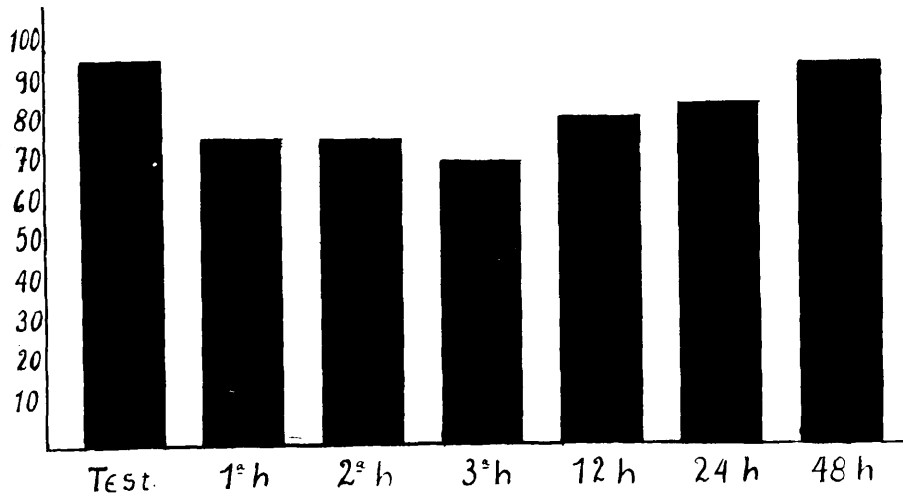
GLUCOSA DOSIS: 200Mg/Kg. ACIDO NICOTINICO.

GRAFICA Nº.3

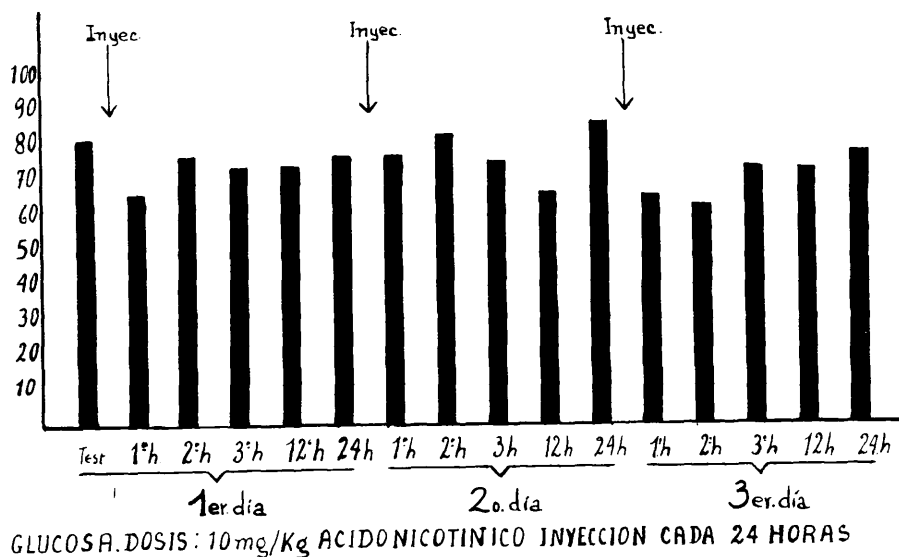
Observamos en esta gráfica los efectos sobre la glucosa sanguínea, por la administración endovenosa del ácido nicotínico a la dosis de 200 mg/kg de peso, en perros. Como vemos la hipoglucemia es marcadamente progresiva hasta la 3ª hora seguida a la inyección, para luego ascender en la 12. hora y la 24 hora, presentando aún hipoglucemia en relación a la determinación testigo a las 48 horas de la inyección.

GRAFICA Nº 4.

Aquí observamos la acción del ácido nicotínico en la dosis de 500 mg/kg de peso, inyectado por vena sobre glucemia en perros. Como en la anterior, presenta descenso de la glucosa sanguínea desde la 1ª a la 3ª hora, siendo en ésta el máximo descenso, luego ascenso progresivo en la 12 y 24 hora, y similares valores de la determinación testigo a las 48 horas.



GLUCOSA. DOSIS: 500 mg/Kg ACIDO NICOTINICO.

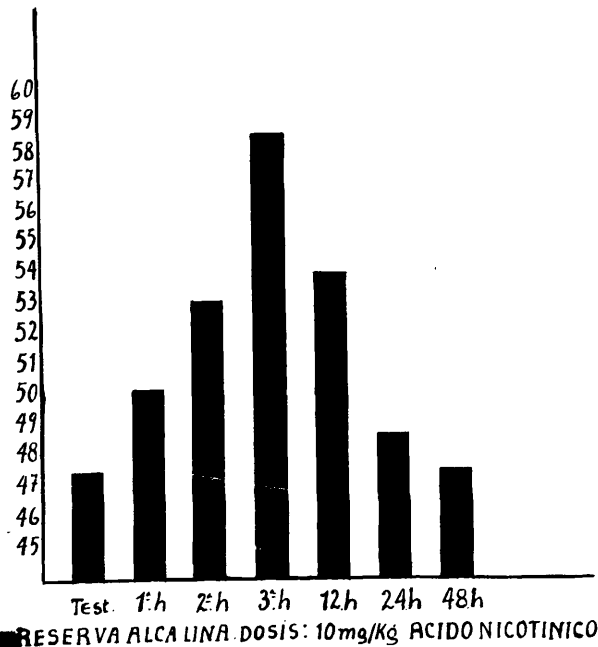


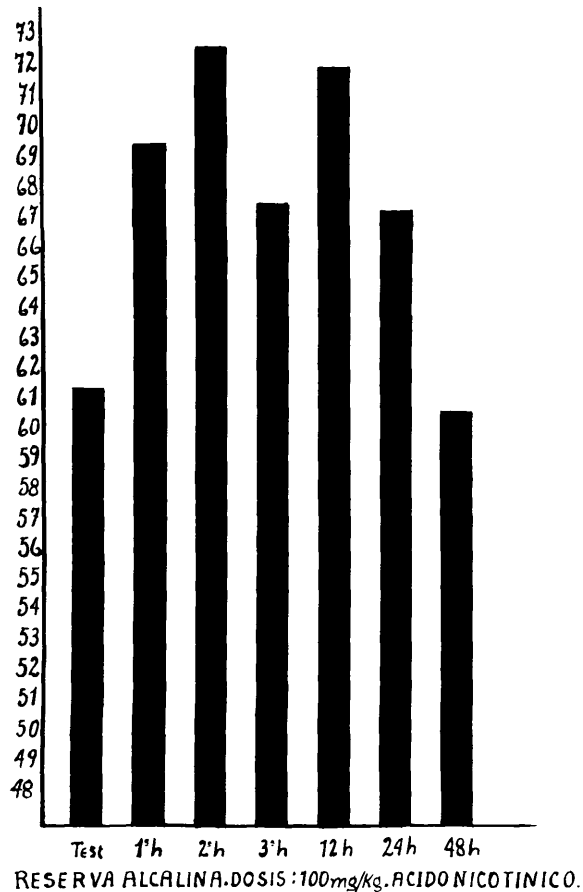
GRANICA Nº. 5

El ácido nicotínico a la dosis de 10 mg/kg. de peso, ha sido inyectado en vena diariamente durante 3 días, y observamos el resultado o acción sobre glucemia en perros. Después de cada inyección de los tres días, se hicieron, como en los perros anteriores, determinaciones a la 1^a, 2^a, 3^a y 12 horas seguidas a la administración, que fué practicada cada 24 horas, siguiendo el ciclo indicado de determinaciones. Como puede observarse la máxima hipoglucemia se produjo en las 2 primeras horas seguidas a la tercera inyección de ácido nicotínico en el tercer día de la experiencia.

GRAFICA Nº 6.

Esta gráfica representa el resultado sobre Reserva Alcalina, después de la administración de ácido nicotínico - por vía endovenosa, a la dosis de 10 mg/kg de peso en perro. Como se ve, desde la primera hora seguida a la inyección, hay ascenso progresivo de la Reserva Alcalina, hasta alcanzar su máximo a la 3ª. hora, para luego descender en las determinaciones de la 12 y 24 horas, y normalizarse (en relación con la determinación testigo) a las 48 horas.



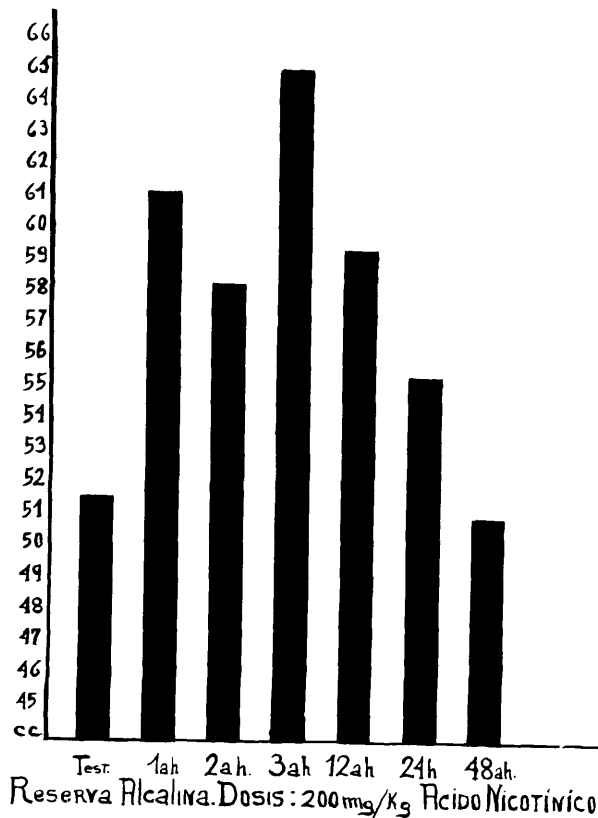


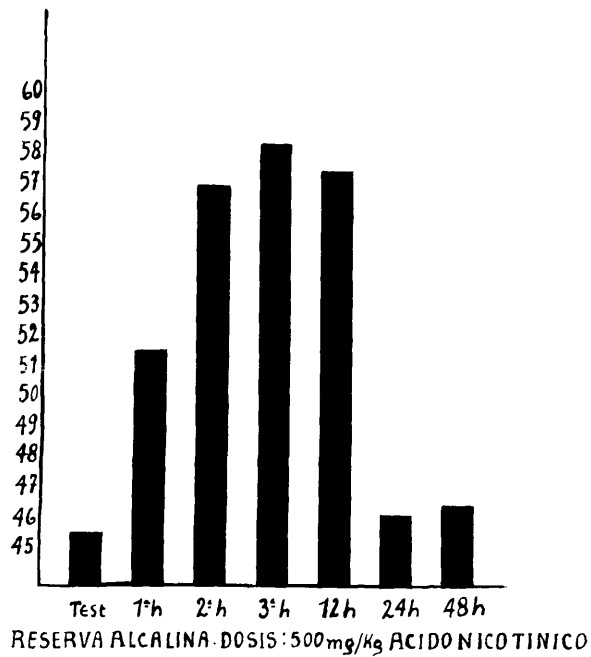
GRAFICA Nº 7

Observamos en esta gráfica el efecto sobre Reserva Alcalina del ácido nicotínico a la dosis de 100 mg/kg. de peso, administrado endovenosamente en perros. Vemos aumento progresivo de la misma en la 1ª y la 2ª hora, con ligero descenso en la 3ª, nuevo ascenso en la 12ª hora, - hasta su normalización a las 48 horas de la administración del ácido.

GRAFICA Nº. 8

Expone la acción del ácido nicotínico sobre Reserva Alca-
lina a la dosis de 200 mg/kg. de peso en perros, adminis-
trado por vena. Como se ve, el ascenso de la reserva es
progresivo hasta la 3ª. hora posterior a la inyección -
con una ligera baja a la 2ª. hora, en relación a la pri-
mera hora. Después de su máxima elevación, el descenso
es progresivo hasta las 48 horas, que se ha normalizado.



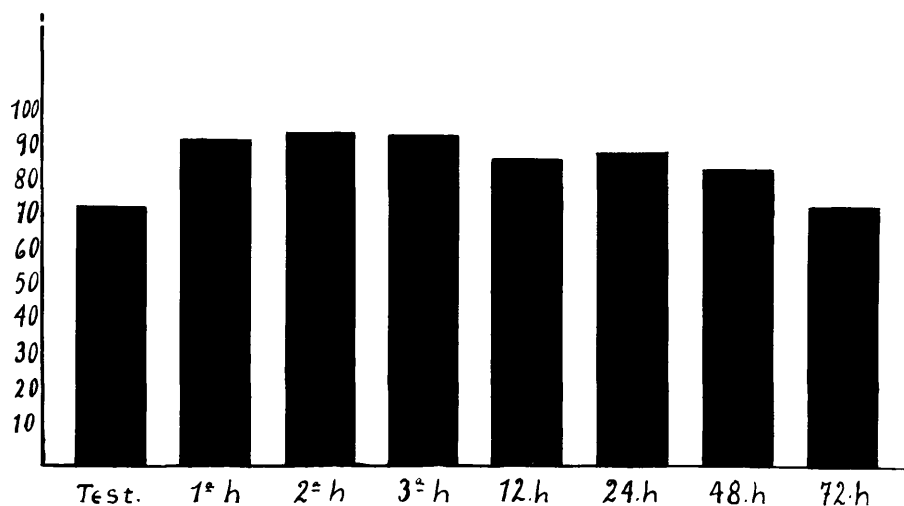


GRAFICA Nº.9.

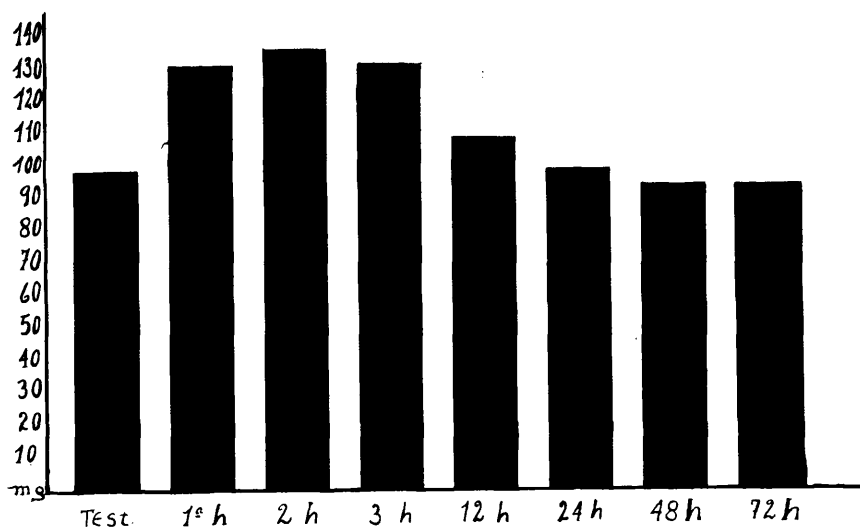
La acción del ácido nicotínico a la dosis de 500 mg/kg. de peso sobre Reserva Alcalina, aplicado endovenosamente en perros, se demuestra en esta gráfica. Ascenso grandemente progresivo durante las tres primeras horas seguidas a la inyección, ligero descenso a las 12. horas y normalización a las 24 y 48 horas.

GRAFICA Nº 10.

En estas experiencias, la nicotinamida ha sido inyectada a la dosis de 50 mg/kg. de peso por vía endovenosa y la gráfica nos muestra sus efectos sobre la glucemia en perros. La inyección produce una hiperglucemia desde la primera hora seguida a la administración de nicotinamida, que llega al máximo en la 2ª y 3ª hora, para luego disminuir paulatinamente en las siguientes determinaciones, y llegar a los valores de la testigo a las 72 horas.



GLUCOSA . DOSIS : 50 mg/Kg . NICOTINAMIDA



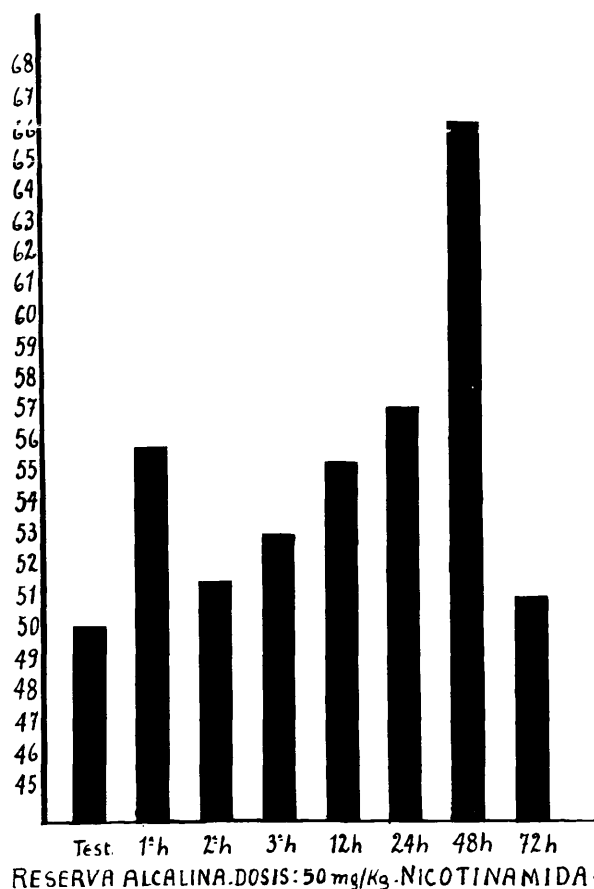
GLUCOSA. DOSIS: 100 mg/Kg NICOTINAMIDA

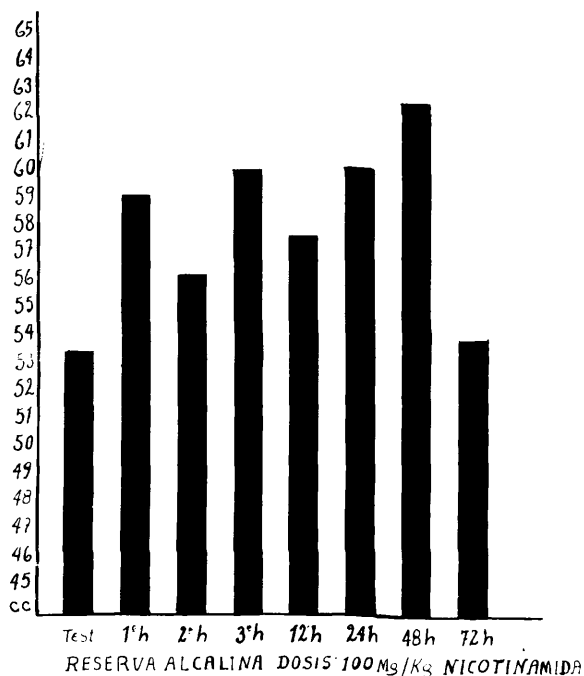
GRAFICA Nº 11.

Acción de la nicotinamida en la dosis de 100 mg/kg. de peso administrada endovenosamente, sobre la glucemia en perros. La gráfica demuestra hiperglicemia marcada desde la primera hora seguida a la inyección, máxima elevación a la 2^a y 3^a hora, y descenso progresivo en las siguientes determinaciones, hasta presentar una leve hipoglicemia (en relación a la testigo) a las 72 horas.

GRAFICA Nº 12.

La presente gráfica nos muestra la acción de la nicotina
mida, inyectada por vía endovenosa a la dosis de 50 mg/kg.
de peso, sobre la Reserva Alcalina en perros. El ascen-
so de la misma es progresivo hasta las 48 horas, merceda-
mente en la primera hora seguida a la inyección. Se nor-
maliza (con relación a la determinación testigo) a las -
72 horas posteriores a la administración.





GRAFICA Nº 13.

Efectos de la nicotinamida a la dosis de 100 mg/kg. administrada endovenosamente sobre la Reserva Alcalina en ratas. Los ascensos de las cifras de Reserva Alcalina son francamente progresivos después de la inyección, con marcados ascensos en la primera y tercera hora seguidos a la inyección, alcanzando la máxima elevación a las 48 horas y su normalización a las 72 horas.

CAPITULO VI

RESUMEN Y CONCLUSIONES

Resumiendo el presente trabajo, con el cual - hemos pretendido poner de manifiesto la acción e influencia que el ácido nicotínico y su amida, ejercen sobre - la reserva alcalina del plasma y la glucosa sanguínea - en perros, y después de un cuidadoso estudio de todos - nuestros protocolos y de las gráficas sacadas de ellos, llegamos a las siguientes conclusiones:

PRIMERA:

El ácido nicotínico administrado intravenosamente a la dosis de 10 mg/kg. en perros, produce un aumento de la reserva alcalina del plasma, alcanzando la máxima elevación a las tres horas de administrada la droga.

SEGUNDA:

Quando se inyecta ácido nicotínico en perros, por vía endovenosa a dosis de 100 mg/kg. se observa una elevación de la reserva alcalina

del plasma, la cual persiste 24 horas después de su administración.

TERCERA:

Dosis de 200 mg/kg. i.v. de ácido nicotínico, producen elevación en la reserva alcalina del plasma.

CUARTA:

Al inyectar a perros por vía endovenosa 500 mg/kg. de peso de ácido nicotínico, observamos que hay un aumento de la cifra de reserva alcalina del plasma.

QUINTA:

Observamos que la dosis que eleva mas significativamente la reserva alcalina es la de 200 mg/kg. de ácido nicotínico.

SEXTA:

Al administrar a los perros 50 mg/kg. de nicotinamida por vía endovenosa, observamos elevación de la reserva alcalina del plasma.

SEPTIMA:

La nicotinamida intravenosa a dosis de 200 mg/kg. produce en los perros, un aumento de la reserva alcalina del plasma, este aumento persiste aun después de las cuarenta y ocho horas.

OCTAVA:

A igualdad de dosis es mucho mas persistente sobre la reserva alcalina del plasma, la acción de la Nicotinamida que la del ácido nicotínico.

NOVENA:

El ácido nicotínico influye sobre la glucemia sanguínea de los perros a la dosis de 10 mg/kg. de peso, intravenosamente, produciendo una caída de la glucemia, dicha hipoglucemia no se recupera hasta pasadas cuarenta y ocho horas de la inyección.

DECIMA:

La administración de 100 mg/kg. de ácido nicotínico por vía endovenosa en perros, produce una caída de la glucemia, siendo el máximo descenso a las tres horas de la inyección del ácido nicotínico.

UNDECIMA:

La inyección de 200 mg/kg. de ácido nicotínico, endovenosamente, ocasiona en los perros una hipoglucemia que persiste después de las 48 horas de su administración.

DUODECIMA:

La dosis de 500 mg/kg. de ácido nicotínico, inyectada por vena, produce en los perros que fueron inyectados, una fuerte acción hipoglu-

omiente.

DECIMOTERCERA:

La acción hipoglucemiante del ácido nicotínico en los perros, guarda relación con la dosis administrada.

DECIMOCUARTA:

La nicotinamida a dosis de 50 mg/kg. de peso, administrada intravenosamente en perros, produce aumento en la glucosa en sangre, dicha hiperglucemia, persiste aun después de las cuarenta y ocho horas.

DECIMOQUINTA:

Cuando se administra a los perros 100 mg/kg. de nicotinamida por vía endovenosa, se produce un aumento de la glucosa sanguínea, observándose que a las tres horas de su administración, comienza a descender.

DECIMOSEXTA:

Mientras que el ácido nicotínico, tiene acción hipoglucemiante, su amida nicotínica, produce hiperglucemia.

DECIMOSEPTIMA:

Administrando ácido nicotínico durante varios días consecutivos (tres días) a dosis de 10 mg/kg. de peso cada día, se observa su acción hipoglucemiante fugaz.

DECIMO-OCTAVA:

En definitiva, de lo anteriormente expuesto, concluimos que la acción del ácido nicotínico y su amida, en las diferentes dosis, sobre la reserva alcalina, produce siempre en mas o menos proporción, un aumento de la misma, y que el ácido nicotínico produce en las variadas dosis un descenso de la glucosa sanguínea, y la nicotinamida un aumento de ésta.

BIBLIOGRAFIA GENERAL

- 1.- BALCELLS G, ALFONSO
LA CLINICA Y EL LABORATORIO, 3ª. EDICIÓN PÁG.
98, 1961.
- 2.- FARRERA VALENTE, PEDRO
MEDICINA INTERNA, 6ª. EDICIÓN, PÁG. 1233, 1960
- 3.- ROMERO, ENRIQUE
PATOLOGÍA GENERAL Y FISIOPATOLOGÍA, TOMO II,
PÁG. 336, 1959
- 4.- BEST CHARLES, HERBERT. TAYLOR NORMAN, B.
BASES FISIOLÓGICAS DE LA PRÁCTICA MÉDICA (TRA
TADO DE FISIOLÓGIA APLICADA) 5ª. EDICIÓN, TO-
MO I, PÁG. 158, 1954.
- 5.- BEST CHARLES, HERBERT, TAYLOR NORMAN, B.
BASES FISIOLÓGICAS DE LA PRÁCTICA MÉDICA (TRA
TADO DE FISIOLÓGIA APLICADA) 5ª. EDICIÓN TOMO
I, PÁG. 160, 1954.
- 6.- BELL GEORGE, H, DAVISON NORMAN, J. SCARBOROUGH, H
FISIOLÓGIA Y QUÍMICA BIOLÓGICA, 3ª. ED. PÁG.
722, 1960.
- 7.- NOUSSAY BERNARD, A.
FISIOLÓGIA HUMANA, 3ª. EDICIÓN, PÁG. 359. 1958
- 8.- FARRERAS, PEDRO V.
MEDICINA INTERNA, 6ª. ED. PÁG. 359, 1958.
- 9.- SEABURY J.H. (SOBEMAN) WILIAM A.
FISIOPATOLOGÍA CLÍNICA, 2ª. ED. PÁG. 476, 1956
- 10.- ROMERO, ENRIQUE
PATOLOGÍA GENERAL Y FISIOPATOLOGÍA, TOMO II,
PÁG. 337, 1959.
- 11.- NOUSSAY, BERNARDO A.
FISIOLÓGIA HUMANA, 3ª. ED. PÁG. 361, 1958.

- 12.- BEST CHARLES, H. TAYLOR NORMAN, B.
BASES FISIOLÓGICAS DE LA PRÁCTICA MÉDICA. TRATADO DE FISIOLOGÍA APLICADA.- 5ª. ED. TOMO I, PÁG. 161, 1954.
- 13.- PONS, PEDRO
TRAT. DE PATOLOGÍA Y CLÍNICA MÉDICA. TOMO II, 2ª. PARTE, PÁG. 806, 1958.
- 14.- PONS, PEDRO
TRATADO DE PATOLOGÍA Y CLÍNICA MÉDICA. TOMO - II, 2ª. PARTE, PÁG. 810, 1958.
- 15.- SOBEMAN VILIAM A,
FISIOPAT. CLÍN. 2ª. ED. PÁG. 476, 1956.
- 16.- HOUSSAY BERNARDO A.
FISIOLOGÍA HUMANA, 3ª. ED. PÁG. 362-363, 1958
- 17.- BEST CHARLES, H. TAYLOR NORMAN, B.
BASES FISIOLÓGICAS DE LA PRÁCTICA MÉDICA. TRATADO DE FISIOLOGÍA APLICADA, 5ª. EDICIÓN. TOMO I, PÁG. 162, 1954.
- 18.- HOUSSAY, BERNARDO A.
FISIOLOGÍA HUMANA, 3ª. ED. PÁG. 364, 1958.
- 19.- BALCELLS GORINA, A.
LA CLÍNICA Y EL LABORATORIO, 3ª. EDICIÓN, PÁG. 99, 1961.
- 20.- FARREROS VALENTI, PEDRO
MEDICINA INTERNA, 6ª. EDICIÓN PÁG. 1233, 1960
- 21.- ROMERO, ENRIQUE
PAT. GENERAL Y FISIOPAT. TOMO II, PÁG. 336, - 1959.
- 22.- HOUSSAY, BERNARDO A.
FISIOLOGÍA HUMANA, 3ª. ED. PÁG. 364, 1958.
- 23.- STARLING, E.H.
PRINCIPIOS DE LA FISIOLOGÍA HUMANA, 2ª. ED. - PÁG. 1057
- 24.- HOUSSAY, BERNARDO A.
FISIOLOGÍA HUMANA, 3ª. ED. PÁG. 365-367.
- 25.- ROMERO, ENRIQUE
PAT. GENERAL Y FISIOP. TOMO II, PÁG. 345, 1959

- 26.- MARAÑÓN, G.
MANUAL DE DIAGNÓSTICO ETIOLÓGICO, UNDÉCIMA EDI
CIÓN, PÁG. 490-493, 1961.
- 27.- ROMERO, ENRIQUE
PAT. GENERAL Y FISIOPATOLOGÍA, TOMO II, PÁG.
155, 1959.
- 28.- RICKETS HENRY T, Y GOLDINGER JAMES M.
FISIOPATOLOGÍA CLÍNICA DE WILIAM A SOBEHAN, 2ª
EDICIÓN, CAP. 4, PÁG. 49, 1956.
- 29.- GUYTON ARTHUR.
FISIOLOGÍA HUMANA, 1ª. EDICIÓN, PÁG. 390-391,
1960.
- 30.- PONS, P.
TRATADO DE PATOLOGÍA Y CLÍNICA MÉDICA. TOMO II
2ª. PARTE, PÁG. 739, 1958.
- 31.- HOUSSAY, BERNARDO A.
FISIOLOGÍA HUMANA, 3ª. EDICIÓN, PÁG. 512, 1958
- 32.- GALLART, VALLO J. PI FIGUERAS J.
TRATADO DE PATOLOGÍA Y CLÍNICA MÉDICA, POR DR.
PEDRO PONS, PÁG. 426, 1958.
- 33.- BEST CHARLES H, TAYLOR NORMAN, B.
BASES FISIOLÓGICAS DE LA PRÁCTICA MÉDICA. TOMO
II, 5ª. EDICIÓN, PÁG. 743, 1957.
- 34.- KÜLZ E.
BEITR ZUR PATHOL. UND THER DES DIABETES, 130,
1874.
- 35.- MINKOWSKI.
ÜBER. DIAB. MELL, 77, 1893.
- 36.- VON NOORDEN CARL.
METABOLISMO AND PROCTUAL MEDICINE, III, 543,
1907.
- 37.- GRILFITH J.P. AND WATERS, E.T.
"THE UTILIZATION OF FRUCTOSE IN THE MAMMALIAN
ORGANISM AS SHOWN BY EXPERIMENTS ON HEPATECTO-
MIZED AND EVISCERATED. PREPARATION". AM J. PHY
SIOL. 117, 134, 1936.

- 38.- NUTTER, P.E. AND MURLIN, J.R.
"GLYCOGEN FORMATION IN LIVER AND MUSCLE FROM
GLUCOSE AND FRUCTOSE APTHER EXTREME EXHAUSTA-
TION". J. OF NUTRITION, 21, 489, 1941.
- 39.- DURAN QUEVEDO, T. AND COL.
CANE SUGAR IN HUMAN NUTRITION UNIVERSITY PRESS.
HAYANA, 1946.
- 40.- WEINSTEIN, J.M.A. OF THE DISTRICT OF COLUMBIA.
- 41.- WEINSTEIN J.
J. MED. AND SURY A. WESTERN, 373, 1950.
- 42.- WEICHELBAUM, T.E. AND COL.
PROC. SOC. EXPRES. BIOL. AND. MED. 75, 816, -
1950.
- 43.- JORNAL OF AMERICAN MEDICAL ASSOCIATION, 145, 987,
1951.
- 44.- JOURNAL OF AMERICAN MEDICAL ASSOCIATION, 147, 1283,
1951.
- 45.- CHERNICK S.S. AND CHAIKOFF, I.L.
TWO BLOCKS IN CARBOHYDRATE UTILIZATION IN THE
LIVER OF THE DIABETIC RAT. J. BIOL. CHEM. 188,
389, 1951.
- 46.- CHERNICK, S.S. CHAIKOFF I AND ABRAHAM S.
"LOCALIZATION OF INITIAL BLOCK IN GLUCOSE ME-
TABOLISM IN DIABETIC LIVER SLICE". J. BIOL. -
CHEM. 193, 793, 1951.
- 47.- DURAN QUEVEDO, T.
"MÉTODO PARA DOSIFICAR FRUCTOSA EN LA SANGRE".
REVISTA CUBANA DE LABORATORIO CLÍNICO. V. 367,
1952.
- 48.- MILLER, MAX; DRUCKER WILLAM, R., OWENS, J,E, CRAIG,
JAMES W.
AND WOODWARD MIRAM JR. J. CLIN. INVEST. XXXI,
111.
- 49.- HABERMAN DWAIN H. AND VILLEE CLAUD, A.J.
CLIN. INVEST. XXXI, 911, 1952.
- 50.- ROMERO, ENRIQUE
PAT. GENERAL Y FISIOPATOLOGÍA, TOMO II, PÁG.
165, 1959.

- 51.- GUYTON ARTHUR C.
FISIOLOGÍA HUMANA, 10. ED. PÁG. 394, 1960.
- 52.- TAVERNA TORN, M.
TRATADO DE PATOLOGÍA Y CLÍNICA MÉDICA POR PEDRO PONS, TOMO II, 2ª PARTE, PÁG. 744, 745, 1958.
- 53.- MANN, F.C. Y COL.
AMER J. PHYSIOL., 1923, 65, 403; 1933, 103, 43;
MEDICINA, 1927, 6, 419.
- 54.- HOUSSAY, B.A.; DOSNE C Y FOGLIA V.C.
AMER J. PHYSIOL. 141, 1, 1944.
- 55.- SOSKIN, S.
PHYSIOL. REV. 21-140, 1941.
- 56.- REINECKR, R.U. Y COL.
AMER, J. PHYSIOL., 1943, 140, 276; 151, 198,
1947.
- 57.- OLSEN, U.S; HEMINGWAY, A; Y MIER A.O.
J. BIOL. CHEM, 140, 611, 1943.
- 58.- GURIN, S Y WILSON D.W.
FEDER, PROC. 1.114, 1942.
- 59.- FOGLIA, FERNANDEZ, MAZZOCCO, DAMBROSI Y LELOIR
REV. ARGENT. BIOL., 1933 - 1937.
- 60.- HOUSSAY, B.A,
FISIOLOGÍA HUMANA, 3ª ED. PÁG. 525, 1958.
- 61.- BANTING F Y BEST, C.H.
LAB. CLIN. MED. 7, 251, 464, 1922.
- 62.- BANTING F, BEST, C.H. Y MACLEOD J.
AMER. J. PHYSIOL. 479, 59, 1922.
- 63.- TAVERA TORN. M.
TRAT. DE PATOLOGÍA Y CLÍNICA MÉDICA DE PEDRO PONS, 2ª TOMO, II PARTE, PÁG. 747, 748, 1958.
- 64.- NARROW, BENJAMIN Y MAZUR ABRAHAM.
BIOQUÍMICA, 6ª ED. PÁG. 4, 1957.
- 65.- STETTEN D.
METABOLIC EFFECTS OF INSULIN BULL. NEW YORK.
ACAD. MED. 29, 446, 1953.

- 66.- CECIL RUSSELL, Y LOEB ROBERT F.
TRATADO DE MEDICINA INTERNA. DÉCIMA EDICIÓN,
TOMO I, PÁG. 584, 1960.
- 67.- ROMERO ENRIQUE
PAT. GENERAL Y FISIOPATOLOGÍA. TOMO II, PÁG.
163, 1959.
- 68.- WRIGHT SAMSON.
FISIOLOGÍA APLICADA, PÁG. 815, 1955.
- 69.- SMEREEVE, W.W. Y COL.
METABOLISM, 5, 22, 1956.
- 70.- CANDELA J.E.R.
AVANCES EN LA MEDICINA INTERNA, VOLUMEN II, -
PÁG. 140, 1958.
- 71.- ANN. CHEM, 165, 331, 1873.
- 72.- FUNK CASIMIR.
JOURN. OF PHYSIOL. 43, PÁG. 395, 1911.
- 73.- FUNK CASIMIR Y FUN I.C.
PROC. SOCIET. BIOL. CHEMISTS, 31, 1937.
- 74.- GOLDBERGER J. Y COLAB.
PUBL. HEALTH REPORT, 39, 87, 1924; IDEM 43,
172, 1928; IDEM 45, 3064, 1930.
- 75.- GOLDBERGER J.
PUBL. HEALTH, REP., 37, 462, 1922; 39, 87, -
1924; 40, 54, 1925.
- 76.- WARBURG, O., CHRISTIAN, W. AND GRISE A.
DIE WIRKUNGSGRUPPE DES CO-FERMENTS AUS ROTEN
BLUTZELLEN-BIOCHEM ZTSCHR, 279, 143, 144, 1935.
- 77.- EULER H, ALBERS H AND SCHLENK F.
ÜBER DIE CO-ZYMASE, ZTSCHR, F. PHYSIOL. CHEM.
237, 1-2, 1935.
- 78.- EULER H AND SCHLENK, F.
NICOTINZÄUREAMID UND CO-ZYMASE IM BLUT.- KLIN-
WCHENSCHR- 18-1109-1111, 1939.
- 79.- KUNN R, AND VETTER H.
ISOLIERUNG VON NICOTIN - SÄUREAMID AUS HERZMAUS
KEL DEUTSCHE CHEM GES, 68 - 2374 - 2375, 1935.

- 80.- ELVENJEN, C.A. MADDEN, R.J., STRONG F.M. AND WOOLLEY, D.W.
RELATION OF NICOTINIC ACID AND NICOTINIC ACID AMIDE TO CANINE BLACK TONGUE. J. AM. CHEM. SOC. 59-1767, 1937.
- 81.- ELVENJEN, C.A.
RELATION OF NICOTINIC ACID TO PELLAGRA, PHYSIOL. REV. 20, 249-271, 1940.
- 82.- ELVENJEN, SEBRELL Y SPIES.
(NIACIN Y NIACINAMIDA) J.A.M.A. 117, 10, 819, 1942.
- 83.- SPIES, T.D., ETC.
J.A.M.A., 111 - 584 - 1938.
- 84.- SPIES, T.D., COOPER C, AND BLANKENHORN M.A.
THE USE OF NICOTINIC ACID IN THE TREATMENT OF PELLAGRA. J.A.M.A. 110 - 622 - 627, 1938.
- 85.- SEBRELL W.M.
THE HOURN. AMER. MEDIC. ASSOCIATION - 111 - 584 1938.; ID. ID. 110 - 622, 1938.
- 86.- VELAZQUEZ, L.B
TERAPEUTICA CON SUS FUND. DE FARMACOLOGÍA EXPERIMENTAL, TOMO II, PÁG. 876, 1955.
- 87.- MATCH I.
THE JOURN OF PHARMACOL AND EXP. THERAP. 50 - 93 1934, Y 22 - 329, 1935
- 88.- LEBEAU Y COURTOIS.
TRAITÉ DE PHARMACIE CHIMIQUE, PARIS MASSON, - 1938.
- 89.- SPIES, T.D; GRANT H.M., AND HUFF. H.E.
ANTIPELLAGRIC EFFECT OF CERTAIN PYRIDINE COMPOUNDS. SOUTH M.J. 31 - 901 - 902, 1938.
- 90.- VELAZQUEZ, L.B.
TERAPEUTICA CON SUS FUNDAMENTOS DE FARMACOLOGÍA EXP. 78. ED. TOMO II, PÁG. 876, 1955.
- 91.- VELAZQUEZ, L.B.
TERAPEUTICA CON SUS FUNDAMENTOS DE FARMACOLOGÍA EXPERIMENTAL, 78. ED. TOMO II, PÁG. 877, 1955

- 92.- AXELROD, A.E. AND ELVENJEN, C.A.
EFFECT OF NICOTINIC ACID DEFICIENCY ON COZYMA
SE CONTENT OF TISSUES -
NATURE, 143, 81 - 202, 1939.
- 93.- BARRON, E.S.G.
CELLULAR OXIDATION SYSTEMS PHYSIOL. REV. 19 -
184 - 239, 1939.
- 94.- VELAZQUEZ, L.B
TERAPEUTICA CON SUS FUNDAMENTOS DE FARMACOLO-
GIA EXPERIMENTAL. TOMO II, PÁG. 882, 1955.
- 95.- LWOFF, A Y QUERIDO A.
COMP. REND. SOC. BIOL. 129, 34, 1.039, PARIS,
1942.
- 96.- RITSERT, K.
KLIN - WOCH, 27, 934, 1939 (VÉASE KARRER P.)
- 97.- WARBURG, O, CHRISTIAN, W. AND GRIESE, A.
DIE WIRKUNGSGRUPPE DES CO-FERMENTS ANZ ROTEN
BLUTZELLEN BIOCHEM, ZTSCHR., 279 - 143 - 144,
1935.
- 98.- OCHOA, SEVERO
BIOCH. ZEITS, 292 - 68 - 1937.
- 99.- NEWMAN, F.J., ETC.
(PP Y METAB. HIDROCARBONADO) LANCET. PÁG. 348,
18 SEPTIEMBRE 1943.
- 100.- VILLA, L.
PP E INSUFICIENCIA HEPÁTICA - KLIN. WOCH, 41,
1.028, 1948.
- 101.- GIORDANO, A. Y RUSSO L.
(VIT. PP Y HEPATOPATIAS) RIFORMA MEDICA N° 1,
PÁG. 55, 1949.
- 102.- SPIES, T.D; GROSS, E.S.; AND SAZAKI, Y.
EFFECT OF YEAST AND NICOTINIC ACID ON PORPHYRI-
NURIA - PROC. SOC. EXPER. BIOL. E. MED. 38 -
178 - 181, 1938.
- 103.- BEIGLBOCK, W Y SPIESS, A.
BERTSCHINGER (IMPORT. BIOLÓG. Y TERAP. DE LA
ANIDA NICOTÍNICA) KLIN WOCH 1-4 PÁG. 31, 1944.

- 104.- KREHL, W.A; TEPLY, L.J. Y ELVENJEN, G.A.
(SALVADO EN LAS NECESIDADES NICOTÍNICAS EN EL
PERRO). PROC. SOC. EXP. BIOL. MED., 58, 334,
1945.
- 105.- SEBRELL, W.H.
ZEITS. KINDERHEILK, 37, 604, 1940 (VÉASE AN-
DERSON J.C.)
- 106.- SPIES; BANDIER,
(GASTRIC FACTOR IN PELAGRA) ACTA MED. SCAND.
101, 496, 1939.
- 107.- DIAZ RUBIO, M.
(ESTUDIO SOBRE ENFERMEDAD DE CASAL) REV. CLIN.
ESP. 101, 30 ABRIL, 1942.
- 108.- MONSÁLVEZ E. Y MASAGUER, J.M.
(ACIDO NICOTÍNICO SOBRE SECRECIÓN GÁSTRICO EN
NORMALES, PELAGROSOS, ETC.) REV. CLIN. ESP. -
XXI, 3, PÁG. 216, 15 MAYO, 1946.
- 109.- PARSONS, W.B.
ACTIVATION OF PEPTIC ULCER BY NICOTINIC ACID.
REPOR OF FIVE CASES) J.A.M.A. - 173 - 1466 -
1470, JULY 30, 1960.
- 110.- MOORE, T.
J.A.M.A., 114, 921, 1940.
- 111.- FURTADO, D.
REV. CLIN. ESP. PÁG. 194, 15 MAYO 1942.
- 112.- GROSS, F Y MERZ E.
(TRAFURIL NIKOTINSÄUREESTERS N'IT HIPERAMISIE
RENDER WIRKUNG) SCHW MED. WOCH. N° 47, PÁG. -
1.151, 1948.
- 113.- STREHLER, E. SCHW.
MED. WOCH, PÁG. 1.155 Y N° 7 PÁG. 144, 1949
(VÉASE GROSS F. Y MERZ E.)
- 114.- FROMMEL, ED Y BECK II
(8-PYRIDYCARBINOL) HELV. PHYSIOL ACTA, 7, 207,
1949.
- 115.- SELFRIDGE, R.
ANNAL OTO. RINO LAFYHZOL, 48, 39, 1939.
- 116.- HUNT E, AND RENSHAW, R.R.
ACTION OF CERTAIN HETEROCYCLIC COMPOUNDS ON -

AUTONOMIC NERVOUS SYSTEM, J. PHARMACOL. EXPER. THERAP. 35, 75, 98, 1929.

- 117.- UNNA, K.
STUDIES ON THE TOXICITY AND PHARMACOLOGY OF -
NICOTINIC ACID. J. PHARMACOL. EXPER. THERAP. -
65 - 95 - 103, 1939.
- 118.- CHEN, K.K., ROSE G.L. AND ROBBINS E.B.
TOXICITY OF NICOTINIC ACID. PROC. SOC. EXPER.
BIOL. MED. 38 - 241 - 245, 1938.
- 119.- ABRAMSON, D.I. KATZENSTEM, K, HAND SENIOR, FANNY A.
EFFECT OF NICOTINIC ACID ON PERIPHERAL BLOOD
FLOW IN MAN. AM. J. MED. SC., 200 - 96 - 102,
1940.
- 120.- BEAN, W.B. AND SPIES, T.D.
EFFECT OF NICOTINIC ACID AND RELATED PYRIDINE
AND PYRAZINE COMPOUNDS ON TEMPERATURE OF SKIN.
J. AM. M.A. 114, 439, 1940.
- 121.- ALPORT Y HANNA
THE LANCET N° 6017, PÁG. 1.461, 1938.
- 122.- SEBRELL
THE JOURN AMERIC MEDIC.ASSOCIAT. 111. 25. 2286
1938.
- 123.- LAMI, G.
RASEO DI FISIOPATNOL CLINICA E TERAP. 12 - 1,43
1940.
- 124.- LWOLF A. Y QUERIDO A.
ACAD. DES SCIENCES, - 5 ENERO, 1942.
- 125.- VELAZQUEZ, L.B.
TERAPEUTICA CON SUS FUNDAMENTOS DE FARMACOLO-
GIA EXPERIMENTAL TOMO II - PÁG. 887, 76. ED.
1958.
- 126.- COHEN Y FOWLER.
JOURN BIOL. CHEM, 168, 775, 1947.
- 127.- CHICK - NUT. ABST, REV. 20 PÁG. 323, 1951.
- 128.- ROSEN F. Y PERLZWI8. W.A.
JOUR, BIOL. CHEM, 117 - 163, 1949.
- 129.- HENDERSON. L.M. Y HANK, V.
PROC. SOC. EXP. BIOL. MED. 70, 26, 1949.

- 130.- NASON, H.
SCIENCE, 109, 170, 1949.
- 131.- CAMPELO NOVO A.; VILLARINO ULLOA R.
TRATADO DE FARMAC. EXPER. Y TERAPEUTICA. 3ª.
EDICIÓN. PÁG. 367 - 1943.
- 132.- VELAZQUEZ, L.B.
TERAPEUTICA CON SUS FUNDAMENTOS DE FARMACOLOGÍA
EXPERIMENTAL, 8ª. ED. PÁG. 1139, 1958.
- 133.- VELAZQUEZ, L.B.
TERAPEUTICA CON SUS FUNDAMENTOS DE FARMACOLO-
GÍA EXPERIMENTAL, 7ª. EDICIÓN. TOMO II, PÁG.
887, 1955.
- 134.- VILLA, L.
(P.P. E INSUFICIENCIA HEPÁTICA) KLIN WOCH, 41,
1028, 1949.
- 135.- GEMER, FR.
(LEBERINSUFICIEN MUT. P.P.) KEN WOCH., 218, 51,
PÁG. 735, 1943.
- 136.- CUNY, L. Y QUIVY, D.
(ACCIÓN ANTINEPÁTICA "IN VITRO" DEL ÁCIDO NICO-
TÍNICO) COMP. BEND SOC. BIOL., 136, 21, 22, 707
1942.
- 137.- MARTINEZ MARCHETTI, A. Y RAIMONDO, R.
(ACIDO NICOTÍNICO NEBULLIZADO EN LAS CRISIS -
ASMÁTICAS) ALERGIA, V. 1, PÁG. 13, BUENOS AIRES,
1951.
- 138.- FERREIRA MARQUEZ, J.
(AMIDE DE L'ACIDE NICOTINIQUE A DOSES MASIVES
ET PROGRESIVE) ACTA DERMATO VENEREOLOGICA, VOL.
XXVII FASC. 3, PÁG. 173, HELSINGFORS, 1947.
- 139.- VELAZQUEZ, L.B.
TERAPEUTICA CON SUS FUNDAMENTOS DE FARMACOLO-
GÍA EXPERIMENTAL, TOMO II, PÁG. 888, 1955.
- 140.- GOODMAN, L. GILMAN, D.
BASES FARMACOLÓGICAS DE LA TERAPÉUTICA, TOMO
II, PÁG. 1398, 1945.
- 141.- VELAZQUEZ, L.B.
TERAPEUTICA CON SUS FUNDAMENTOS DE FARMACOLO-
GÍA EXPERIMENTAL. TOMO II, PÁG. 888, 7ª. ED.
1955.

- 142.- SYDENSTRICKER, V.P.
J.A.M.A., 113, 2,137, 1939.
- 143.- HUGGINS, A.P.
(NIACINA EN DISMENORREA) AMER PRACTIT, 11, PÁG
892, 1952.
- 144.- CLECKLER, H.M. SYDENSTRICKER, V.P. AND GRESLIN.L.C.
NICOTINIC ACID IN TREATMENT OF ATYPICAL PSYCHO
TIC STATES ASSOCIATED WITH MAL NUTRITION) J.A.
M.A., 112, 2.107, 2.110, 1939.
- 145.- JOLLIFFE, N. BOWMAN K.M. ROSENBLUM, L.A. AND FEIN
H.D.
NICOTINIC ACID DEFICIENCY ENCEPHALOPATHY. J.A.
M.A. 114, 307, 312, 1940.
- 146.- BONILLA
(PATOGENIA PRURITO VULVAR) TOCOPGINECOLOGÍA -
PRÁCTICA. V. N° 45, PÁG. 344, 1946.
- 147.- RUGGERI, D.
(ACIDO NICOTÍNICO EN GLOMERULONEFRITIS) RIFORMA
MEDICA, 15 SEP 1947.
- 148.- CONDORELLI
MEDIZ KLIN, 5- 131 - 1940.
- 149.- GOURLAY R.J.
(SABAÑONES Y ÁCIDO NICOTÍNICO) BRIT, MED. JOURN,
336, 1948.
- 150.- BELAZQUEZ, L.B.
TERAPÉUTICA CON SUS FUNDAMENTOS DE FARMACOLO-
GÍA, 7ª. ED. TOMO II, PÁG. 888, 1955.
- 151.- FURTADO, D.
REV. CLIN. ESP. PÁG. 194, 15 MAYO 1942.
- 152.- BELLER, F.K. Y SELLIN, D.
(FIBRINOLYSIS ACTIVATION BY A COMBINATION OF
NICOTINIC ACID AND HEPARINA, ARZNEIMITTELFOUCH
10 - 758 - 63 SEP 1960.
- 153.- DEUTSH E., ELSNER, P. FISCHER, H.
(MEDICALLY INDUCED FIBRYNOLYSIS) VIEN Z IUN MED
41 - 557, 72, DEC, 1960.
- 154.- SAILER S, EBER, O.
(ON TROMBOLYSIS STUDIES ON THE RABBIT WITH COM
BINED NICOTINIC ACID HEPARIN THERAPY.- KLIN -

- 15 WBCNR, 38 - 548 - 51 1 JUNE 1960.
- 155.- MARAZA, P. LUCA S.
(FIBRYNOLYTIC ACTION OF NICOTINIC ACID) ACTA
VITAMIN (MILANO) 14 - 207 GOT. 1960.
- 156.- PIVA, S.
CLINICAL USE OF A COMBINATION OF ADENOSINE TRI-
PHOSFORIC ACID (A.T.P.), CARBOXYLASE, VITAMI-
NA 12 AND NICOTINAMIDA (P.P.) IN THE THERAPY -
OF NEURALGIA AND NEURITIS.
SCALPEL (BRUX) 113 - 457 - 7 - 28 MAYO 1960.
- 157.- PARSONS WILLIAM. B. PARSONS. JR. Y COLAB.
CAMBIOS EN LA CONCENTRACIÓN DE LÍPIDOS SANGUÍ-
NEOS DESPUÉS DE LA ADMINISTRACIÓN PROLONGADA
DE GRANDES DOSIS DE ÁCIDO NICOTÍNICO A PERSO-
NAS CON HIPERCOLESTEROLEMIA. PROC. STAFF. MUT.
CLIN. MAYO, 31, 377, 27 JUNIO DE 1957.
- 158.- GOODMAN, L.S. AND GILMAN. ALFRED.
THE PHARMACOLOGICAL BASIS OF THERAPEUTIC ED.
2, NEW YORK, THE MAC. MILAN. COMPANY, 1956, -
1831 PP.
- 159.- KAUFMAN, WILLIAM
THE USE OF. VITAMIN. THERAPY TO REVERSI CER-
TAIN CONCOMITANTS OF AGING J. AM. GERIAT. SOC.
3: 927 - 936 (NOV) 1955.
- 160.- ALTSCHUL, RUDOLF, HOFFER, ABRAM. AND STEPHEN, J.D.
INFLUENCE OF NICOTINIC ACID ON SERUM CHOLESTE-
ROL IN MAN. BIOCHEM. 54: 558 - 559 (FEB) 1955.
- 161.- BLOOR, W.R.
THE DETERMINATION OF CHOLESTEROL IN BLOOD. J.
BIOL CHEM. 24: 227 - 231 (MAR) 1916.
- 162.- ZAK, B. DICKENMAN, R.C. WHITE, E.G. BURNETT, H.
AND CHERNEY, P.S.
RAPID ESTIMATION OF FREE AND TOTAL CHOLESTEROL
AM. J. CLIN. PATH. 24: 1307 - 1315 (NOV) 1954.
- 163.- BOYD, G.S.
THE ESTIMATION OF SERUM LIPOPROTEINS. A. MICRO
METHOL. BASED ON ONE ELECTROPHORESIS AND CHO-
LESTEROL ESTIMATIONS BIOCHEM, J. 58: 680 - 685
(DEC). 1954.

- 164.- **MACLAY, ELIZABETH:**
TWO CLINICAL PROCEDURES OF INTEREST. TO THE -
MEDICAL TECHNOLOGISTS WITH ADAPTATION TO THE
COLEMAN SPECTROPHOTOMETER.
AM. J.M. TECHNOL. 17: 265 - 270 (NOV. DEC.) -
1951.
- 165.- **BLOOR, W.R.**
THE DETERMINATION OF SMALL AMOUNTS OF LIPID IN
BLOOD PLASMA.
J. BIOL. CHEM. 77: 53 - 73 (APT) 1926.
- 166.- **A.M.A.**
COUNCIL ON PHARMACY AND CHEMISTRY: SITOSTE-
ROLS J.A.M.A 160 - 671 (FEB. 25) 1956.
- 167.- **ALTSCHUL, RUDOLF V COLS.**
EFFECTS OF SALTS OF NICOTINIC ACID ON SERUM -
CHOLESTEROL. BRIT. MED. JOUR., 5098, 713, 20
SEPT. 1958.
- 168.- **PARSONS, W.B., JUN., WCHOR, R.W.P. BERGE, K.G. MC
KENZIE, B.F., AND BARKER; N.W (1956) PROC MAYO
CLIN., 31 377. AND. FLINN, S.S. (1957) J.A. ER.
MED. ASS. 165, 234.**
- 169.- **ACHOR. R.W.P., BERGE, K.G. BARKER, N.W.
AND MC KENZIE, B.F. (1957).
CIRCULATION, 16, 499.**
- 170.- **O'REILLY, P.O., DEMAY, M., AND KOTLOWSKIK (1957)
A.M.A. ARCH. INTER. MED. SOC. 797.**
- 171.- **PARSONS. W.B., AND FLINN. J.J.
J.A., ER. MED. ASS., 165, 234, 1957.**
- 172.- **GOLDNER, H.G. AND VACHALEK, L. (1958) PERSONAL @
COMMUNICATION**
- 173.- **MERRIL, J.M. AND LEMLEY - STONE, J.
(1957) CIRCULAT. RES., 5, 617.**
- 174.- **UNNA, K.
(1939) S. PHARMACOL. EXP. THE., 65, 95.**
- 175.- **ELVENJEM, C.A., MADDEN, R.J., STRONG, F.M., AND
WOOLLEY, D.W. (1938)
S. BIOL. CHEM., 123, 137.**

- 176.- ACKERMANN, D. (1912) Z. BIOL., 59, 17 ANOTED BY ELVENJEM ET AL. (1938) ACKERMANN. AND BY UNNA (1939)
- 177.- HANDLER, P., AND DANN, W.J.
J. BIOL. CHEM., 146, 357. (1942).
- 178.- ASCHKENASY, A., AND MIGNOT, J.
C.R. SOC. BIOL. (PARIS) 140, 261. (1946).
- 179.- JAMES, R.G.
AMER. S. PHYSIOL, 174, 46 (1953)
- 180.- HALLAY, L.I.,
VIRGINIA MED. MONTHLY. 84, 403 (1957)
- 181.- ALTSCHUL, R.Z.
KREISL-FORCH., 45, 573 (1956).
- 182.- ALTSCHUL. AND HOFFER, A.
ARCH. BIOCHEM., 73, 420 (1958)
- 183.- ALTSCHUL. AND. HOFFER AND STPHEN, J.D.
IBID., 54, 558 (1955)
- 184.- PARSONS, W.B., JR. AND FLINN S.H.
REDUCTION IN ELEVATED BLOOD. CHOLESTEROL LEVELS BY. LARGE DOSES OF NICOTINIC ACID: PRELIMINARY REPORT. J.A.M.A. - 165: 234-238 (SEP. 21) 1957.
- 185.- PARSONS, W.B., JR. AND FLINN. J.H.
SUCCESS OF NIACIN AND FAILURE OF NACINAMIDE IN REDUCING PLASMA CHOLESTEROL LEVELS IN PATIENT WITH HIPERCHOLESTEROLEMIA
CIRCULATION 16: 499. (SEP) 1957.
- 186.- PARSONS, W.B. JR. AND FLINN. J.H.
REDUCTION OF SERUM - CHOLESTEROL LEVELS BY NI
COTINIC ACID
A.M.A. ARCH. INTERN. MED. 103: 783-790 (MAY) 1959.
- 187.- PARSONS, W.B., JR.
STUDIES OF NICOTINIC ACID USE IN HIPERCHOLESTEREMIA. ARCH. INTERN. MED. (CHICAGO) 107-653 67 MAYO 1961.
- 188.- GERTLER, M.H.; GARN, S.M., AND LEVINE S.A.; SERUM URIC ACID IN RELATION TO AGE AND PHYSIQUE IN

HEALTH AND IN CORONARY HEART DISEASE.
ANN. INTERN. MED. 34: 1421-1431 (JUNE) 1951.

- 189.- KONN, P.M. AND PROZAN, G.D.
HYPERURICEMIA - RELATIONSHIP INFARCTION, J.A.
M.A.170: 1909-1912 (AUG 15) 1959.
- 190.- GURIAN, H. AND ADLERSBERG, D.
THE EFFECT OF LARGE DOSES OF NICOTINIC ACID -
ON CIRCULATING. LIPIDS AND CARBOHYDRATE TOLE-
RANCE.
AMER. J. MED. SCI. 237: 12-22 (JAN) 1959.
- 191.- BELLE, M. AND HALPERN, M.P.
ORAL NICOTINIC ACID FOR HYPERLIPEMIA (WITH EM-
PLIASIS ON SIDE EFFECTS). AMER.J. CARDIOL. -
449-452 (OCT) 1958.
- 192.- ACHOR, R.W.P.
PERSONAL COMUNICACIÓN HECHA A PARSONS.
- 193.- LAMMERS, W.; SIDERIUS, P., AND SAARENSTROOM, J.H.
THE EFFECT OF NICOTINIC ACID ON THE BLOOD SUGAR
LEVEL, ACTA. PHYSIOL. PHARMACOL. NEERL. 1:
193-197, 1950.
- 194.- MIRSKY, I.A.; PERISUTTI, G., AND JIRKS, R.,
THE HYPOGLYCEMIC ACTION OF METABOLIC. DERIVA-
TIVES OF L-TRYPTOPHAN BY MOUTH
- 195.- MIRSKY, I.A.D. DIENGOTT AND G. PERISUTTI.
ENDOCRINOLOGY 59; 369, 1957.
- 196.- MIRSKY, I.A.D. DIENGOTT AND G. PERISUTTI
ABST. AMER. CHEM. SOC. APRIL 1956.
- 197.- MENLER, A.H.
IN AMINO ACID METABOLISM ED. BY W.D. MC. ELLROY
AND H B.
GLASS P. 882 JOHNS HOPKINS PRESS, BALTIMORE -
1955.
- 198.- MENLER, A.H.C.G. MC. DANIEL AND S.M. MUNDLEY
FED. PROC. 15- 314- 1956.
- 199.- DALGLIESH, C.E.
ADVANCES IN PROTEIN CHEMISTRY 10-33, 1955.
- 200.- GRECO, D.
BOLL. SOC. ITAL. BIOL. SPER. 14 - 430 - 1939.

- 201.- FIGHERA, G. AND S. VASTA.
BIOCHIM TERAP SPER. 28: 97. 1941.
- 202.- LAMMERS W.P. SIDERIUS AND S.H. GAARESTROON
ACTA PHISIOLOG PHARMACOL NEERL. 1.183, 1950.
- 203.- BERA, G.H.
AMER. S. PHYSIOL. 175, 296, 1953.
- 204.- BERGMAN, F. AND L. WISLICKI
BR. S. PHARM 8- 49 - 1953.
- 205.- LEDRUT, J.
BULL SOC. CHIM. BIOL. 22- 321, 1940.
- 206.- DOMENOCONI, G. MED. SPER. ARCH. ITAL. 8 - 151, -
1941.
- 207.- CHERKES, L.A. AND E.L. ROZENFELD - BIOKIMIYA 6-58
1941.
- 208.- GOBELL, D.Z. GES. EXPETL. MED. 109: 96 - 1941.
- 209.- NEUWAL G.J. LANCET 2 - 348 - 1943.
- 210.- POUMEAU - DELILLE G. AND S. FABIANI
COMPT. REND. SOC. BIOL. 137, 285 1943.
- 211.- MARCHE, S. AND F. DELBARRE
COMPT. REND. SOC. BIOL. 137, 153, 1943.
- 212.- PERMYAKOR, F.K.
KLIN. MED. (U.R.R.S.) 24: 65, 1946.
- 213.- PAPPALARDO: ACTA NEUROL (NÁPOLES) 1. 102, 1946.
- 214.- ALESKER, E.M.
ABSTRACTS WORLD MED. 5 - 447 - 1949.
- 215.- MURATON, F.
GAS. OSPEDALI - CLIN. 61 - 299 - 1940.
- 216.- HORST, H.G.
VITAMINE U HORMONE, 1.269 - 1941.
- 217.- EADE, H.S.
BR. MED. S. 1: 414 - 1947.
- 218.- BANERJEE, S. AND N.C. GHOSH AND B. GHATTACHARYA
INDIAN J. MED. RESEARCH 36, 341 - 1948.

- 219.- BANERJEE, S. N.C. GHOSH
J. BIOL. CHEM. 177, 789, 1949.
- 220.- CORREL S.T.L.E. LYTH, S. LONG AND VANDERPOEL
AMER. S. PHYSIOL. 169, 537, 1952.
- 221.- ZAMBONI V. AND B. DE BERNARD.
BOLL. SOC. ITAL. SPER. 29 - 1585- 1953.
- 222.- THINAUN, K.V. IN THE HORMONES. 3: 1 1955 G. PINCUS
AND K.V. THINAUN, NEW YORK.
- 223.- PICKLES, V.R. AND S.F. SUTCLIFFE
BIOCH AND BIOPHYS 17: 244. 1955.
- 224.- E K A AND B. WITKOFF. S.
AMER. CHEM. SOC. 70: 500 - 1953.
- 225.- FRANK, H.
PROC. AMER. SOC. HORT. SCI 35: 438, 1938.
- 226.- BONNER, J.
PLANT. PHYSIOL 15: 553 - 1940.
- 227.- BONNER, J. AND H. BONNER.
VITAMINS AND HORMONES
- 228.- MIRSKY, I.A, D. DIENGOTT AND G. PERISUTTI
ENDOCRINOLOGY 39, 715, 1956.
- 229.- MIRSKY I, A, PERISUTTI AND D. DIENGOTT (EN PREPARA
TION)
- 230.- GOODMAN Y GILMAN.
BASES FARMACOLOGICA DE LA TERAPÉUTICA. TOMO II
PÁG. 1399, 1945.
- 231.- SBRELL, W.H. AND BUTLER, R.E.
REACTION TO ORAL. ADMINISTRATION OF NICOTINIC
ACID
J. AM. M.A., 1938, III, 2286-2287.
- 232.- PARDUE. WILLIAM O.
J.A.M.A. 175: 137 - 8, 14 - JAN (1961)
- 233.- RIVIN ARTHUR V.M.D.
LOS ANGELES J.A.M.A. 170: 2088 - 2089. (AUG.22)
1959 JAUNDICE OCCURRING DURING NICOTINIC ACID -
THERAPY. FOR. HIPERCHOLESTEROLEMIA,

- 234.- VON, SEITZ BRAND. W.
INHIBITION OF THE SYNTHESIS OF FATY ACID AND.
CHOLESTEROL IN THE LIVER IN VITRO AND DECREASE
IN THE CHOLESTEROL CONTENT OF HUMAN SERON BY -
NICOTINAMIDE. MED. KLIN 55 - 723 - 5. 22. APRI
1960.
- 235.- SPIES, T.D., GRANT, J.M. STONE, R.E. AND MC LESTER
J.B.
RECENT. OBSERVATIONS ON TREATMENT OF. 600 PELLA
ORINS WITH SPECIAL EMPHASIS ON USE OF NICOTINIC
ACID IN PROPYLAXIS SOUTH M.S., 1938, 31, 1231
1237.
- 236.- GOODMAN Y GILMAN.
BASES FARMACOLÓGICAS DE LA TERAPÉUTICA. TOMO II
PÁG. 1399, 1945.
- 237.- VELAZQUEZ, L.B.
TERAPÉUTICA CON SUS FUNDAMENTOS DE FARMACOLOGÍA
EXPERIMENTAL. TOMO II, SÉPTIMA EDICIÓN, PÁG. 888
1955.
- 238.- VELAZQUEZ, L.B.
TERAPÉUTICA CON SUS FUNDAMENTOS DE FARMACOLOGÍA
EXPERIMENTAL. TOMO II. SEP. ED. PÁG. 879, 1955.
- 239.- HERNANDO, T.
(COMUNICACIÓN A LA VI SESIÓN DE LA UNIÓN THERA-
PEUTIQUE INTERNACIONAL, 1938. PARIS 12 OCTUBRE
J.A. MAHLO. DENT. MED. WOCH. 1940, 5126.
- 240.- KARBE, P.
DERMATOL. WOCH; 30, 649, 1940.
- 241.- OLIVER, PASQUAL.
SEMANA MÉDICA ESPAÑOLA - 2 SEPTIEMBRE PÁG. 208
1939.
- 242.- CALMARZA, S.B.
LA PELEGRA. MADRID, 1870.
- 243.- GREGORIO, A DE.
NAL DE LA ROSA, ZARAGOZA, 1880.
- 244.- GOTTLEB, B.
ACUTE NICOTINIC ACID DEFICIENCY (ANIACINOSIS)
BRIT. MED. HOURN. 392, 18 MARZO 1944.

- 245.- HERNANDO, Y.
LA PORPHYRIE; SES, MANIFESTATIONS DIGESTIVES -
ENT ANEOS ET OCIALAIRES. BIOLOGIE MEDICALE -
XXVIII, 6, 1938.
- 246.- VELAZQUEZ, L.B.
RECIENTES AVANCES EN TERAPEUTICA, PAG. 72. 1940
- 247.- G. CHEEVER SHATTUCK
THE JOURN. OF THE AMER. MED. ASSOC. 111, 19, -
1729, 1938.
- 248.- JOLLIFFE NORMAN, ETC.
THE JOURN OF THE AMER. MED. ASSOC. VOL. 114, -
NUM. 4, PÁG. 307, 1940.
- 249.- VELÁZQUEZ, B.L.
TERAPEUTICA CON SUS FUNDAMENTOS DE FARMACOLOGÍA
EXPERIMENTAL, TOMO II, SÉPTIMA ED. PÁG. 880, -
1955.
- 250.- GOODMAN, LOUIS - GILMAN. ALFRED.
BASES FARMACOLÓGICAS DE LA TERAPÉUTICA. TOMO II
PÁG. 1397, 1945.
- 251.- MOIA, BLAS Y BATELE, FERNANDO F.
REV. ARGENTINA DE CARDIOLOG. VI, 273, 1939.
- 252.- VELÁZQUEZ, B.L.
TERAPEUTICA CON SUS FUNDAMENTOS DE FARMACOLOGÍA
EXPERIMENTAL, TOMO II, SÉPTIMA ED. PÁG. 880, -
1955.
- 253.- LWOFF Y MOREL
(P.P. EN LECHE DE MUJER) COMP. REND. SOC. BIOL.
136, 187, 1942.
- 254.- KREML. WA., TEPLY, L.J. ELVEHJEN, C.A.
(SALVADO EN LAS NECESIDADES NICOTÍNICAS EN EL
PERRO) PROC. SOC. EXP. BIOL. MED., 58, 334, 1945.
- 255.- RASKA
(DEPART. FARMACOL. CORNELL. UNIV. NEW YORK) -
SCIENSE, 2.718, 126, 1947.
- 256.- (NUTRIT REVIEWS, 10 NUM. 4, PÁG. 105. 1952.
- 257.- NAJJAR, V.A. ETC.
BIOSYNTHESIS OF NICOTINAMIDE IN MAN.) PROC. -
SOC. EXP. BIOL. MED., 61, 4, 371, 1946.