

✧ Por el Dr. L. Mallet, _____

Médico Radiólogo.

✧ M. Moreno, _____

Ecuatoriano. - Externo de los Hospitales de París

✧ y R. Cliquet, _____

Ingeniero E. P. C.

**Investigaciones acerca de
un extracto hepático seco
hidrosoluble en el trata-
miento de la anemia. ==**

ÁREA HISTÓRICA
DEL CENTRO DE INFORMACIÓN INTEGRAL

**COMUNICACION HECHA AL XXº CONGRESO
FRANCES DE MEDICINA. (Montpellier)**

Investigaciones acerca de un extracto hepático seco hidrosoluble en el tratamiento de la anemia

La dificultad que ofrece el hacer tolerable de modo continuo el régimen hepático y de conseguir que lo soporten los azotémicos, como también la que hay para procurarse la glándula fresca han sido causa de que todos los esfuerzos de los biólogos se enderecen a la busca de un extracto que contenga la hormona hemática del hígado. Y se ha conseguido extraer—con ayuda de un método extractivo general del que sólo es una aplicación el de Cohn—un producto hidrosoluble, precipitable por el alcohol, que resulta desalbuminado y casi completamente delepiodado. Hay en comercio ciertos preparados que han parecido susceptibles de sustituir, en parte por lo menos, al régimen de la glándula fresca; pero resultan tan inconstantes en las anemias graves, sobre todo cuando se presentan en forma líquida, rápidamente alterable, que ello nos ha impulsado a procurar la creación de un producto seco del que nos fuera dado evidenciar su actividad correspondiente a la reparación globular observada en el animal para un cierto peso de extracto puro. Solo tomando como base un constante biológico puede sernos dado comparar el valor de los diferentes extractos; determinar, por ejemplo, cuál sea la cantidad de *extracto seco* necesaria para que la fórmula sanguínea se mantenga, con escasas diferencias, a un nivel normal.

El objeto de la preparación química no es otro que el de obtener un principio activo hidrosoluble, desalbuminado y desglobulizado, reducido a muy escaso volumen sin que la temperatura sea en ningún caso superior a los cuarenta y

cinco grados. Este producto, obtenido en forma seca, debe ser muy soluble en el agua y casi insípido.

I.—PREPARACIÓN DEL PRODUCTO

El hígado deberá ser sacado y tratado antes de que transcurra una hora desde el momento en que el animal fue sacrificado; hemos observado en efecto que la sitolisis que sobreviene apenas muerta la res determina una disminución de la actividad del producto. Esto explica por qué en la aplicación del régimen hepático el retraso con que se hace la ingestión contribuye a aminorar la eficacia del tratamiento.

Una vez reducido a pulpa fina el hígado es puesto en maceración acuosa y posee un valor de PH constante durante todo el curso de la operación. Es esta condición óptima para que haya solubilidad del principio activo. Si la maceración es efectuada para un valor de PH diferente proporcionará una muy escasa cantidad de principio antianémico, la que, por otra parte, se encuentra mezclada con otros productos extraños y, muy especialmente, con ácido-albúminas.

Una rápida filtración elimina la mayor parte de las albúminas y globulinas coaguladas en el medio precedente.

Esta desalbuminación es completada íntegramente haciendo que en una etapa ulterior pasen los jugos por una temperatura tal que baste a precipitar las globulinas sin que ocasione alteración alguna del principio activo.

Durante todo el tiempo que dura esta operación se efectúan por separado tomas de ensayo que permiten darse cuenta del grado de purificación del producto buscado.

La resultante de todos estos tratamientos se traduce por una importante cantidad de jugo acuoso, en el que se contiene el principio antianémico, que precisa aislar y recoger.

Para ello se procede a una concentración, que se efectúa en el vacío profundo y a una temperatura de unos treinta grados, que no excederá jamás la de cuarenta.

Todos los demás medios de concentración—y esto es ya cosa averiguada—destruyen la casi totalidad del principio activo. Este último es por otra parte tanto más estable cuanto más es conservado en estado sólido y en forma de polvo seco; en cambio lo es muy poco en estado líquido, en solución acuosa o hidroalcohólica, y también en la hidroglicerina.

nada. Tampoco es recomendable que digamos la adición de productos extraños estabilizadores, y ésto por razón de lo que tiene de frágil ese complejo edificio orgánico.

Concentrando pues según decimos el producto en muy escaso volúmen es puesto a secar en el vacío sulfúrico, recogido en polvo y muy cuidadosamente conservado al abrigo del aire y, sobre todo, de la humedad. Dicho producto representa aproximadamente del dos al tres por ciento del peso total de hígado fresco.

II.—NATURALEZA DEL PRODUCTO

Hasta el presente no ha sido demostrada de modo claro la naturaleza química del producto, siendo varias las hipótesis que se han emitido en lo referente a la identidad del producto activo con ciertos cuerpos orgánicos o minerales la acción de los cuales sobre la anemia pertenece en absoluto al dominio de la crítica.

Se ha comparado en primer término el efecto determinado por el extracto de hígado con los que produce el hierro en sus diferentes formas, más o menos asimilables por el organismo.

Pero sucede que con entera independencia de experimentos clínicos gracias a los cuales se ha evidenciado la ineficacia de las preparaciones a base de hierro, de arsénico o de manganeso en el tratamiento de las anemias perniciosas, nuestros ensayos analíticos han permitido descubrir que el hierro se halla sólo en estado de señales, de *huellas imponderables*, en el principio antianémico; y que, prácticamente, se hallan de él ausentes el arsénico y el manganeso.

En cambio se ha encontrado en aquel fósforo en estado de combinación orgánica, hallazgo este que permite suponer la existencia en el producto activo de una nucleoproteína, o bien la de un nucleoproteinato,

El examen de las cenizas —en proporción de un tres por ciento en el peso— ha permitido encontrar el mencionado fósforo, como también las huellas de hierro de las que queda hecha mención.

Glicógeno.—Apenas realizadas las primeras operaciones relativas a la preparación del extracto de hígado, hubo de

admitirse como cosa normal la presencia del glicógeno en el producto definitivo.

Conviene apuntar aquí que en realidad nos encontramos en presencia no de un glicógeno químicamente definido, pero sí de sus productos de transformación, es decir, destrina o eritrodestrina, en la proporción de por lo menos un seis por ciento en relación con el peso del producto final.

La presencia de ese cuerpo comunica al producto activo su propiedad reductora del licor de Fehling, como así mismo el poder higroscópico de éste, que es excesivamente pronunciado.

Se ha comprobado que la dosificación del *ázoe total* contenido en el producto es igual a 8,1 por ciento.

Con independencia de estas determinaciones generales se ha procurado investigar la presencia de los ácidos biliares (ácido glicocólico y taurocólico). La reacción de Pettenkofer fue positiva, evidenciando la innegable presencia de los mentados ácidos biliares. *Presencia de azufre en estado de trazas, bastante netas.*

III.—INVESTIGACIONES EXPERIMENTALES ACERCA DE LA ACCIÓN DEL EXTRACTO HEPÁTICO EN LAS ANEMIAS PROVOCADAS POR SANGRÍAS.

En nuestro deseo de juzgar acerca de la actividad del extracto hepático hemos adoptado como principio el de mantener todo lo posible en la vecindad de la proporción globular normal al conejo anemiado por sangrías frecuentes y repetidas con regularidad: es decir, cada dos días por regla general.

Para ello empezamos por averiguar, si sirviéndonos de otro conejo, por decirlo así experimental, cual era el límite de la resistencia a la sangría, y cuál la duración de la vida en las condiciones en que íbamos a colocarnos para el estudio del extracto.

Tomando un conejo de dos kilos 580 y de proporción globular de $G. R. = 4.640.000$, le fueron practicadas cuatro sangrías del siguiente modo:

El 28 de Mayo de 1929	3 cc.
El 30 de Mayo de 1929	4 cc.

El 1º. de Junio de 1929	3 cc.
El 4 de Junio de 1929	2 cc.
Total:	12 cc. <i>en la semana.</i>

Luego de esas sangrías se realizó una numeración globular que hubo de darnos como resultado:

$$G. R. = 2.360.000$$

Es de advertir que cuando practicábamos la última sangría vióse el animal acometido de convulsión, con brusca incontinencia de los esfínteres, para presentar enseguida una paraplegia del cuarto trasero con abolición de los reflejos y desórdenes tróficos y escaras, todo lo cual determinó la muerte al cabo de diez días, sin que se hubiese manifestado la menor tendencia a la regresión.

Otro animal fue tratado a su vez en idénticas condiciones; y en éste, que hubo de pasar de G. R. 5.240.000 a 3.040.000 vimos aparecer la paraplejia en idénticas condiciones.

CONCLUSIONES

1º.—La diferencia que presentan las proporciones globulares con anterioridad a la sangría y luego de practicada ésta en relación con la sangre extraída, es decir, con la cantidad de esta última, nos muestra que, sobre poco más o menos, el poder desglobulizante de la sangría es 1.000.000 por 6 u 8 cc. de sangre retirada.

2º.—La relación existente entre la desglobulización y la aparición de los accidentes nerviosos se muestra no poco constante: *para que aparezca la paraplejia precisa una pérdida de más de 2.000.000 sobre la proporción normal.*

ACCION DEL EXTRACTO

Tomando como punto de partida los datos que anteceden tomamos un conejo cuyo peso era de 2 kilos 500 y que tenía un número de glóbulos rojos igual a 5.820.000 y practicamos en él, *tres sangrías, que totalizaban, 12 cc. en el es-*

pacio de seis días. Al mismo tiempo recibía el animal por cebadura diaria una solución conteniendo 0 gr. 50 de extracto.

A la terminación de este periodo, la numeración arrojaba el siguiente resultado: Gl. G. = 4,200.000 es decir, una pérdida de 1.620.000, siendo así que, según lo que, antes hemos visto, este animal hubiera debido perder más de 2.000.000 y sufrir una paraplejia puesto que había dado 12 cc. de sangre, y existiendo igualdad por lo que respecta a las demás condiciones.

Este mismo conejo soportó durante otro periodo de 15 días, toda una serie de sangrías, representado en totalidad unos 20 cc. y una dosis total de cuatro gramos de extracto: es decir, 0,50 gr. cada dos días. A la terminación de este periodo, no tan solo no sobrevinieron los accidentes parapléjicos, no obstante una sangría de 20 cc., sino que la proporción globular se mantuvo constantemente normal en los alrededores de 480.000 glóbulos rojos.

Hemos realizado otros experimentos en análogas condiciones y de ello hemos deducido que para mantener una cifra sensiblemente constante de glóbulos rojos a pesar de practicarse cada dos días sangrías de 4 cc. que determinan una pérdida de unos 800.000 glóbulos aproximadamente, bastó con hacer ingerir cosa de 25 a 30 centigramos de extracto de hígado a un conejo de un peso medio de 2,500 kilos.

Puede pues admitirse que por cada kilo de peso de animal, 10 centigramos de nuestro extracto entretienen una reparación diaria de 300.000 gl. rojos.

Claro es que llevados al dominio clínico esos resultados experimentales no pueden presentar la misma precisión. Porque la alteración que se produce en los órganos hematopoyéticos en el decurso de las anemias secundarias a las infecciones, o en el de las de carácter grave, no permite una tan rápida regeneración sanguínea como la que se opera en los animales sangrados jóvenes y que hallan indemnes de toda tara.

Ahora bien, la experiencia clínica parece comprobar que cuando se trata de anemias secundarias a las hemorragias —y en particular de las del puerperio— a las que acompaña un déficit no superior a 2 millones de G. R. o a 40% de hemoglobina, una dosis de 5 gramos de extracto asegura a

un sujeto de peso medio (60 kilos) una reparación diaria de unos 150 a 200 mil glóbulos rojos.

Por lo que hace a las anemias graves o secundarias a las infecciones superiores a 2.000.000, a las cancerosas y a las consecutivas a las irradiaciones del radium o de los rayos X, el peso de extracto que precisa para obtener una reparación de 100 a 150 mil glóbulos rojos es el de 8 a 10 gramos.

Los extractos hepáticos preparados por los establecimientos Bouty (Globépal) responden en absoluto a las indicaciones apuntadas por los autores más arriba citados.

Tomado de "La Médecine Practique", Año 36, No. 8 de 30 de Octubre de 1929. - Paris.



ÁREA HISTÓRICA
DEL CENTRO DE INFORMACIÓN INTEGRAL