

Acción terapéutica de los ácidos aminados hematógenos (Triptofano e histidina)

SU ACCION EN LA SINTESIS DE LA HEMOGLOBINA

Por DIONISIO ECHAVE

M. M. Fontes y Thivolle consagraron, en un importante trabajo, el resultado de sus experiencias, para establecer la realidad del rol hematopoyético de ciertos ácidos aminados. Este suceso es un buen ejemplo, y no el primero, del interés que puede tener para la medicina los estudios que parecían únicamente del resorte de la química pura y sobre la luz que pueden proyectar sobre difíciles problemas patológicos. Como sabemos los ácidos aminados son una clase de cuerpos orgánicos perfectamente definidos cuyo primer término es la glicocola y nos interesan por el lugar que ocupan en la arquitectura de los prótidos, donde constituyen el elemento básico, originando por su agrupación combinaciones variadas llamadas polipéptidos y por asociación de estos polipéptidos, de manera aún no conocida, se constituyen las llamadas proteínas o prótidos.

Después de los trabajos de E. Fischer, que es el que más ha contribuido a aclarar este difícil problema de la química, el esfuerzo de los químicos se dirigió al problema siguiente: dado un prótido definido y purificado dentro de lo posible por ejemplo la caseína, la ovoalbúmina, cuales ácidos aminados pueden reconocerse y cual es la proporción de cada uno de ellos en este conjunto.

No es posible responder a esta cuestión de una manera completamente satisfactoria, porque el desmembramiento de

un prótido en sus constituyentes elementales es difícil de realizar lo mismo que el dosaje de los ácidos aminados. Se ha podido demostrar de modo concluyente la calidad y cantidad en algunos casos de los ácidos aminados que forman parte de una proteína y que algunas carecen de tal o cual ácido aminado. Es así que el colágeno no contiene ni tirosina ni triptofano, que la cistina está ausente de la hemoglobina y es poco abundante en la caseína, que el triptofano falta en la zeína del maíz, así como la lisina, por el contrario la histidina abunda en la globina y la leucina en un gran número de proteínas.

Estos descubrimientos modificaron en fisiología lo que se conoce con el nombre de *necesidad de albúmina*. Esta necesidad corresponde en gran parte a los ácidos aminados que el organismo necesita para reconstruir sus proteínas idiógenas. En el conjunto de los ácidos aminados absorbidos, algunos serán utilizados con este objeto, otras estarán en exceso con relación a las necesidades del organismo y serán catabolizados. Con un alimento rico en gliadina, que aporta 37 % de ácido glutámico, el caballo rehace su albúmina sérica que no contiene más de 7 %.

En consecuencia, más importante que la cantidad es la *calidad* de la proteína, imputable a la naturaleza de sus ácidos aminados.

En efecto los ácidos aminados tienen diferencias notables desde el punto de vista fisiológico, algunos de ellos pueden derivar de otros por síntesis dentro del organismo, otros, en cambio, deben de figurar en proporción conveniente, es el caso de la lisina, de la cistina, de la arginina, de la histidina y del triptofano, puesto que ellos poseen núcleos especiales, fenólicos, indólicos e imidazólicos que el organismo animal es incapaz de reconstruir y en consecuencia deben de encontrarse en los productos de la absorción digestiva.

Cuando faltan, el crecimiento y el equilibrio fisiológico no está asegurado. Este tipo de carencia alimenticia conocido y estudiado, aun antes de las llamadas carencias vitamínicas, con las cuales no debe de confundirse, han tenido rara ocasión de poder ser observados al estado espontáneo. La varie-

dad de la composición de los prótidos alimenticios aseguran de ordinario, el aporte de los ácidos aminados indispensables, habiendo observado en animales las deficiencias por carencia con fines experimentales.

Ácidos aminados constituyentes de la hemoglobina.

Las experiencias de Fontes y Thivolle sobre las condiciones químicas referentes a la formación del pigmento sanguíneo se explican teniendo en cuenta las referencias que acabamos de dar. ¿Que nos dice en efecto la Química sobre la estructura de la Hemoglobina? Nos dice que es un prótido complejo, asociación de un prótido propiamente dicho, la globina, con un grupo ferruginoso llamado grupo prostético, la hematina.

En la hematina, el hierro está fijado sobre un edificio azoado, donde entran 4 núcleos pirrólicos, estos núcleos pirrólicos forman parte del núcleo indol que encontramos en el triptofano, y es igualmente la base de otros dos ácidos aminados, la prolina y la oxiprolina. En cuanto a la globina, es rica en leucina (30 %) y en histidina (10 %).

El rol del hierro en la regeneración del pigmento sanguíneo se conoce desde hace largo tiempo, el modo como el organismo se lo procura y fija, así como la existencia de una anemia especial de tipo preciso por carencia de hierro, solidamente establecida.

¿Cuál es el papel de los núcleos pirrólicos en la síntesis de la hemoglobina? La experiencia nos muestra, contrariamente a lo que se podía creer, que el pigmento tetrapirrólico preformado no conviene como factor de la hematopoyesis, la hematina no es digerida, inyectada bajo forma de sal de magnesia a perros vueltos experimentalmente anémicos, ellos no le producen ninguna mejoría y se elimina bajo forma de pigmentos biliares y de urobilina.

La hematina si se forma, no es apta a una nueva utilización del hierro, en todo caso no queda ligado a los grupos tetrapirrólicos y aparece al estado de pigmento degenerado de

color rojizo, conocido bajo el nombre de pigmento ocre o hemosiderina. La degradación en este punto, sería en consecuencia, irreversible. Ahora bien el organismo toma estos núcleos tetrapirrólicos y aparece al estado de pigmento degenerado incapaz de construir su hemoglobina nueva, dado que desintegra de 10 a 12 gramos cotidianamente.

Recurrirá a la clorófila vegetal pariente químico de la hematina animal, Lo cual significaría asignarle a la primera una prerrogativa que falta a la segunda y en todo caso la hematopoyesis ha de poder realizarse sin su ayuda en los carnívoros por lo menos sin su intervención directa.

Se podría también pensar en el *citocromo* del cual Keilin ha mostrado su enorme difusión, aún en los vertebrados, este pigmento tiene relaciones con el hemocromógeno el cual es a su vez un derivado de la hematina, que se formaría a expensas de una hematina libre, del cual el mismo Keilin ha mostrado su presencia en las células. La experiencia no ha podido confirmar esta previsión. De aquí nace la necesidad de referirse a los ácidos aminados aislados y que poseen el núcleo pirrólico — tales como la prolina, la oxiprolina y el triptofano

Fontes y Thivolle descarta estos dos primeros, por razones que sería largo explicar aquí, ellos observaron que la gelatina, donde estos dos ácidos aminados son abundantes, no provoca en los animales anemiados, ningún mejoramiento de la hematopoyesis. Queda el triptofano como candidato eventual, al que referimos en oportunidad y veamos los ácidos aminados en lo que concierne a la globina. Aquí ninguna confusión es posible; la leucina, su constituyente más importante es un ácido aminado, al cual el organismo se lo procura sin dificultad, directa o indirectamente. La histidina al contrario es irremplazable, si ella falta, la globina no se forma, en consecuencia, no hay regeneración sanguínea. Los cuadros del protocolo experimental quedan así netamente diseñados, se trata de saber si el organismo puede con el triptofano y la histidina, como materias primeras esenciales, en ausencia de otros ácidos aminados, rehacer su hemoglobina y si una carencia de triptofano e histidina tendrá como consecuencia la incapa-

cidad de esta regeneración y en fin en la serie de anemias descriptas, de tipos extremadamente diversos, hay por lo menos una cuya etiología puede ser referida a esta carencia. Para responder a la primera de estas tres cuestiones, los autores han administrado a conejos y perros por vía subcutánea o intramuscular, tanto triptofano como histidina sola, como también una mezcla de los dos, estas inyecciones son perfectamente toleradas. Mejor que operar sobre animales anemiados por sangría es preferible tomar sujetos bien sanos y después de observarlos durante un mes, desde el punto de vista hematológico (Número de glóbulos rojos y riqueza en hemoglobina) seguir las variaciones de estos valores, después de una serie de inyecciones, repetidas cotidianamente durante tres semanas un lapso de tiempo suficientemente prolongado, después de su interrupción.

Hay que remarcar que la acción del triptofano y la histidina no se refiere a su calidad banal de ácido aminado, pero si a su estructura química propiamente dicha, es decir a los núcleos supuestos hematógenos que contiene y que el organismo recibe en la experiencia que han servido de control.

En este campo, muchos ácidos aminados han sido ensayados, sobre todo la leucina que es el constituyente más abundante de la globina, no observando en el período de prueba ningún aumento de los hematies, ni en su riqueza de hemoglobina.

El triptofano y la histidina al contrario cuyos resultados son netos puesto que aumentan el número de glóbulos rojos, siendo en el conejo el aumento de 1 millón por m.m. y el tenor en hemoglobina que pasa de 73 a 88 %. En perros, estas cifras han sido superadas.

Hay que hacer notar que para obtener una acción completa y durable, es necesario la intervención conjunta de los 2 aminoácidos en la proporción de 2 partes de histidina y una parte de triptofano (Las dosis cotidianas inyectadas son de 200 mg. para el primero y de 100 mg. para el segundo).

Estas son las proporciones según las cuales contribuyen por sus núcleos específicos a la síntesis del pigmento, como

lo sugiere el cálculo basado sobre su peso molecular y sobre el peso molar sobre todo de la molécula de hemoglobina, dentro de lo que al respecto conocemos, siendo las proporciones indicadas las que dan una mezcla equilibrada, para que la síntesis del pigmento hemático se haga en las mejores condiciones.

¿Qué sucede en los animales cuando en el régimen el triptofano y la histidina son sistemáticamente excluidos? A pesar de lo difícil que es elegir un régimen carente de ambos aminoácidos se puede, por comparación con otro lote normal de animales de la misma parición, talla y peso, con un régimen alimenticio normal, constatar una disminución de la riqueza en hemoglobina y del número de hematies, imputables a la carencia de triptofano e histidina.

Quedaba por último a los autores mostrar la aplicación de estos datos nuevos a la etiología y a la terapéutica de las anemias.

Las formas de anemia son ciertamente numerosas y la intervención de ácidos aminados específicos experimentalmente demostrados, no representa mas que un episodio de una historia complicada, puesto que el organismo debe no solamente asegurar la regeneración de su pigmento, sino que debe mantener ciertas condiciones en esta célula especializada, que es el eritrocito, asegurando su evolución, su estabilidad, su circulación normal, interviniendo, en cada una de estas etapas, mecanismos que pueden hacer acelerar o retardar su función

Una carencia "pura" en ácidos aminados es un caso limitado y raro, que no se tiene ocasión de observar en el hombre, dado su régimen alimenticio, referible no solamente a la síntesis de su pigmento hemático, sino a su metabolismo general.

Fontes y Thivolle, han puesto en evidencia, esta acción del triptofano y de la histidina, que se traduce por un aumento del apetito y del peso, algunas veces notable, y han propuesto designar estos dos ácidos aminados con el nombre de *anabolitos*.

Como resultado de sus observaciones, estos autores, han

encontrado en la *anemia de Biermer*, amplio campo experimental, según ellos, el caso ideal para esta nueva terapéutica.

El biermeriano, es siempre aclohídrico, el trabajo previo de la digestión estomacal no existe, y la digestión pancreática e intestinal pueden ser insuficientes, los ácidos aminados no son librados en la medida que lo exige una digestión normal. Se desarrolla como consecuencia de la aclorhidria la putrefacción intestinal, y el triptofano es mal metabolizado como lo señala la indicanuria extremadamente intensa, pigmento urinario este último derivado del triptofano.

Hay en consecuencia, liberación insuficiente de ácidos aminados específicos, y destrucción microbiana exagerada de estos ácidos, el buen efecto del *hígado de vaca o de ternera* se explicaría por la presencia de dichos ácidos aminados en el tejido hepático, la actividad de estas preparaciones es función sin duda alguna de su riqueza en triptofano e histidina, depende en consecuencia su acción del momento en que se extirpa el hígado.

Es en el período de digestión que el hígado es rico en ácidos animados, puesto que si es elemento de reserva y los cataboliza cuando sea necesario, es menester usarlo cuando el stock de dichos ácidos aminados sea el máximo, lo que ocurre inmediato a la digestión.

¿Por qué entonces en lugar de recurrir al hígado no administrar directamente las sustancias útiles que vehiculiza, impidiendo acciones secundarias e intervenciones microbianas?

Inspirándose en estas directivas, los autores ya citados, han abordado el tratamiento de los biermerianos, y presentaron 6 observaciones: el primer caso con todo éxito, en los otros con resultado precario o nulo. Según ellos, los fracasos son debidos a un defecto del organismo en regenerar la hemoglobina y sobre lo cual los anabolitos no tienen acción.

Otras anemias han sido tratadas con muy buenos resultados. Los autores creen, con justicia, que este esfuerzo terapéutico necesita la confirmación de nuevos éxitos, pero que el trabajo del Instituto de Química Biológica de Strasburgo merece ser continuado por la promisoriosa misión que tiene enco-

mendado al tratar de curar este azote que es la anemia en sus diferentes variedades.

Fonthes y Thivolle, prepararon al efecto una solución conteniendo para 5 c.c. de agua, 0,10 de triptofano y 0,20 de histidina. Es esta solución que, isotonzada y esterilizada, sirve para los ensayos clínicos.

Acción de los ácidos aminados sobre el individuo sano.

Antes de ensayar el efecto sobre un organismo enfermo, fué conveniente estudiar el efecto sobre un organismo sano. En toda curación terapéutica es difícil deslindar la parte que corresponde a la Naturaleza y la que corresponde a la sustancia medicamentosa.

Al contrario cuando el producto actúa sobre un organismo sano, es a el sólo que tendrá que referirse su acción.

En resumen sobre dos individuos sanos sin ningún síntoma de anemia, la mezcla triptofano-histidina produce las modificaciones siguientes:

1º.) Aumento neto del número de glóbulos rojos, solamente después de un largo tratamiento. Una cierta acumulación del producto es necesario para que se haga sentir su acción.

2º.) Aumento de la cantidad de hemoglobina.

3º.) Leucocitosis ligera.

4º.) La tensión arterial después de haber bajado ligeramente, toma su nivel normal.

5º.) En fin, la función coagulante se encuentra temporalmente excitada, sobre la extensión de sangre se encuentran todos los signos de una reacción medular, traducida por la aparición de formas jóvenes, en una palabra los dos sujetos de experimentación, se encontraron, después de la cura de ácidos aminados, mejorados en su estado general.

En las anemias tiene acción terapéutica definida en las hemorrágicas.

En este caso el tratamiento a seguir consiste en inyectar 2 ampollas por día, de la solución durante diez días. Desde el

punto de vista hemático el más débil aumento que Fontes y Thivolle registraron fué de 822.000 glóbulos rojos, el más alto 2.356.000, la mediana 1.300.000 ó sea 130.000 glóbulos por día. La hemoglobina aumenta 30 %. Hay reacciones medulares traducidas por hematies nucleados y leucocitosis. En tres casos de anemia secundaria hemorrágica, aparecida en el curso de la evolución de un embarazo, comprobaron que, a pesar del estado infeccioso, la enferma, después de 12 inyecciones, ganó 187.000 glóbulos rojos por día.

Los mismos resultados se constataron en otros tipos de anemia (quirúrgica, metritis hemorrágicas, hemorragias gástricas, etc.).

En uno de estos casos se encontró el más hermoso resultado. Con 24 inyecciones, ganó 3.000.000 de hematies y 60 % de hemoglobina. Un punto interesante es el mejoramiento del tiempo de sangría y de coagulación.

Acción de los ácidos aminados en la anemia de Biermer.

De todas las anemias es la de Biermer, la de más difícil curación. En todas las otras anemias el aumento del número de glóbulos rojos y de la hemoglobina es índice de curación lo que no sucede con la de Biermer que tiene remisiones frecuentes.

Debemos exponer las ideas del Profesor Fontes, sobre la patogenia de la anemia de Biermer. Se admite universalmente hoy que el tubo digestivo de todo biermeriano funciona anormalmente. La glositis, la aclorhidria, la aquilia gástrica y las diarreas son consecutivas a este estado. Se sabe que ninguna terapéutica puede hacer normal este tubo digestivo. En tales condiciones, la digestión y la absorción de la ración alimenticia, de la cual depende la vida de todo organismo viviente, no puede hacerse según el proceso habitual. En lo que concierne a la molécula proteica se puede afirmar que en ausencia a veces de HCl. y otras veces de pepsina, la hidrólisis inicial o peptonización no se produce.

Este solo hecho nos muestra que las diastasas proteolíticas del páncreas y del intestino tendrán que reforzar su acción. Mientras la actividad de estas diastasas sea normal, no se producirán grandes desórdenes orgánicos. Se puede vivir en tales condiciones de manera casi normal.

Pero es imposible limitar los desórdenes del biermeriano a la región prepilórica. Bastará que la enteroquinasa se encuentre frenada en el intestino para que la digestión proteica se detenga en los gruesos polipéptidos difícilmente absorbibles, aún en el caso de una mucosa intestinal sana, lo que no es precisamente el caso de un biermeriano en los cuales hay absorción azoada defectuosa por no desmoronarse la molécula proteica en aminoácidos para que luego el organismo los haga idiógenos. En el biermeriano el microbismo intestinal es de una gran actividad. De aquí resulta, por lo que concierne al triptofano, una destrucción que se mide por la cantidad extraordinaria de indoxilo que encontramos en la orina. Este hecho no admite discusión. Se puede admitir en consecuencia que el biermeriano es un organismo en estado de carencia de ciertos aminoácidos fundamentales como el triptofano y la histidina. La fuerte baja de peso es análoga a la que experimenta el animal cuyo alimento carece de triptofano. Fontes y Thivolle, han demostrado que en la rata carente de ácidos aminos hematógenos se vuelve rápidamente anémica, con un valor globular elevado al igual que los biermerianos.

Otros síntomas de la enfermedad pueden referirse a esta carencia, los nerviosos por ejemplo. El metabolismo del sistema nervioso es mal conocido y el inventario de sus constituyentes químicos está lejos de estar terminado.

Se conoce la íntima relación entre las dispepsias y los trastornos nerviosos. En fin la absorción mineral se efectúa mal quizá por ausencia de ciertos biocatalizadores y en especial el cobre, necesarios, de acuerdo con nuestros estudios (X), para la síntesis del pigmento hemático, la carencia de tal catalizador traería la presencia en esta sangre de formas anormales de hematies, que muchos autores consideran como forma característica de la enfermedad.

De todas las teorías para explicar la génesis de la enfermedad esta, por carencia en aminoácidos, parece ser la más lógica, confirmada por la experiencia de Serio y de Botteri que, en biermerianos típicos, en los cuales el tratamiento por el hígado, o por el estómago de cerdo, ni por transfusiones, pudieron llevar una vida normal, por el tratamiento triptofano-histidina a razón de 1 inyección de 5 c.c. por día obtuvieron el siguiente resultado:

En el caso de Serio, en 32 días, los hematies pasaron de 870.000 a 3.000.000 y la hemoglobina de 28 a 45 %. En el caso de Botteri, en 4 meses, los hematies aumentaron de 450.000 a 5.600.000 y la hemoglobina de 31 a 95 %, aumentando el peso en ambos casos.

La acción de los ácidos aminados fundamentales sobre el crecimiento fué ya destacado por los autores americanos, debiendo citar entre los principales a Willcock y Hopkins quienes mostraron experimentalmente que en una dieta a base de zeina y en la cual faltaba el triptofano y la lysina el crecimiento era defectuoso, lo cual fué confirmado por Osborne y Mendel. Experiencias análogas han sido efectuadas con la histidina. En consecuencia queda demostrado de manera concluyente el papel fundamental que estos anabolitos tienen sobre el metabolismo y en especial su acción sobre el crecimiento y sobre la hematopoyesis.

Experiencias personales.

Con el objeto de rectificar esta nueva y promisoría terapia, adquirimos triptofano e histidina en la casa Pfanstiehl Chemical Co de Waukegan, Illinois, cuya composición garantida es la siguiente:

1 Triptofano.

Aminoácidos en N 6.94 %.

Residuo de incineración 0,05 %.

Soluble en agua — Puro y sin color.

Amoniaco — No contiene.

Libre de todo aminoácido extraño.

Histidina.

Este producto está garantido no teniendo ninguna impureza.

Preparamos ampollas de 5 c.c. disolviendo en ese volumen de agua destilada, 0,20 de *triptofano* y 0,10 de *histidina*, previa esterilización; los ensayos clínicos, en distintas formas de anemia con el resultado que podemos ver en el protocolo que va a continuación se realizaron con la colaboración del Dr. Pedro M. Ré, del servicio del profesor Castex dando una ampolla por día durante 30 días.

CASO 1º DIAGNÓSTICO - ANEMIA POR PARÁSITOS (ENTAMOEBACOLI)

ANTES	DESPUES DEL TRATAMIENTO
Hemoglobina (Newcomer's) 6 grs.	12 grs.
Glóbulos rojos por m.m 3.800.000	5.800.000
Glóbulos blancos por m.m 8.300	6.000

FORMULA LEUCOCITARIA

Neutrófilos	83%	68
Eosinófilos	0.5%	4
Monocitos	2.5%	2
Linfocitos	14%	26

CASO 2º DIAGNÓSTICO - ANEMIA APLÁSTICA (ALEUQUIA)

ANTES	DESPUES DEL TRATAMIENTO
Hemoglobina (Newcomer's) 7 grs.	14 grs.
Glóbulos rojos por m.m 3.200.000	4.900.000
Glóbulos blancos por m.m 13.400	10.200

FORMULA LEUCOCITARIA

Neutrófilos	2.7%	11%
Eosinófilos	0.1%	4%
Monocitos	85.0%	65%
Linfocitos	12.2%	20%

CASO 3º DIAGNÓSTICO - LEUCEMIA MIELOIDEA CRÓNICA

ANTES	DESPUES DEL TRATAMIENTO
Hemoglobina (Newcomer's) 5 grs.	11 grs.
Glóbulos rojos por m.m 2.300.000	4.100.000
Glóbulos blancos por m.m 12.000	6.000

FORMULA LEUCOCITARIA

Neutrófilos	61	53
Eosinófilos	6	3
Monocitos	12	20
Linfocitos	21	14

CASO 4º DIAGNÓSTICO - LEUCEMIA LINFÁTICA CRÓNICA

ANTES	DESPUES DEL TRATAMIENTO
Hemoglobina (Newcomer's) 3 grs.	10 grs.
Glóbulos rojos por m.m 3.200.000	5.100.000
Glóbulos blancos por m.m 1.900	8.000

FORMULA LEUCOCITARIA

Neutrófilos	73%	59
Linfocitos	21%	20
Eosinófilos	2%	14
Monocitos	1%	7

CASO 5º DIAGNÓSTICO - LEUCEMIA AGUDA

ANTES	DESPUES DEL TRATAMIENTO
Hemoglobina (Newcomer's) 5 grs.	11 grs.
Glóbulos rojos por m.m 1.860.000	4.200.000
Glóbulos blancos por m.m 11.000	18.000

FORMULA LEUCOCITARIA

Neutrófilos	29,5%	32
Eosinófilos	19,5%	8
Monocitos	38,5%	30
Linfocitos	2,5%	30

CASO 6º DIAGNÓSTICO - GRANULOMA MALIGNO

ANTES	DESPUES DEL TRATAMIENTO
Hemoglobina (Newcomer's) 6 grs.	11 grs.
Glóbulos rojos por m.m 2.800.000	4.250.000
Glóbulos blancos por m.m 6.500	10.000

FORMULA LEUCOCITARIA

Eosinófilos	12%	4%
Neutrófilos	30%	21%
Monocitos	33%	40%
Linfocitos	25%	35%

CASO 7º DIAGNÓSTICO - ANEMIA PERNICIOSA (1º CASO)

ANTES	DESPUES DEL TRATAMIENTO
Hemoglobina (Newcomer's) 4 grs.	9 grs.
Glóbulos rojos por m.m 1.150.000	3.900.000
Glóbulos blancos por m.m 12.100	8.000

FORMULA LEUCOCITARIA

Neutrófilos	65%	58
Linfocitos	30%	34
Eosinófilos	3%	4
Monocitos	2%	4

CASO 8º DIAGNÓSTICO - ANEMIA PERNICIOSA (2º CASO)

ANTES	DESPUES DEL TRATAMIENTO
Hemoglobina (Newcomer's) 5 grs.	10 grs.
Glóbulos rojos por m.m 1.220.000	4.100.000
Glóbulos blancos por m.m 13.200	9.200

FORMULA LEUCOCITARIA

Neutrófilos	56	51
Linfocitos	33	38
Eosinófilos	6	7
Linfocitos	5	4

CASO 9º DIAGNÓSTICO - ANEMIA PERNICIOSA (3º CASO)

ANTES	DESPUES DEL TRATAMIENTO
Hemoglobina (Newcomer's) 6 grs.	12 grs.
Glóbulos rojos por m.m 1.400.000	4.800.000
Glóbulos blancos por m.m 22.100	8.400

FORMULA LEUCOCITARIA

Neutrófilos	52	49%
Linfocitos	34	39%
Eosinófilos	5	3%
Linfocitos	9	9%

CASO 10º DIAGNÓSTICO - ANEMIA (ENTAMOEBA HYSTOLÍTICA)

ANTES	DESPUES DEL TRATAMIENTO
Hemoglobina (Newcomer's) 6 grs.	12 grs.
Glóbulos rojos por m.m 3.100.000	5.000.000
Glóbulos blancos por m.m 13.800	9.000

FORMULA LEUCOCITARIA

Neutrófilos	43	41
Linfocitos	31	34
Eosinófilos	6	4
Linfocitos	20	21

BIBLIOGRAFIA

ACIDOS AMINADOS HEMATOGENOS

- Emile Arón.** — La thérapeutique par les acides aminés. (Gazette medicale de France, N°. 17. 15 Octobre 1934).
- D. Bovet, et P. Maderni.** — Action sympathicolytique de quelques amines a fonction ether-oxyde phénolique. (Société de Biologie, séance du 25 Novembre, 1933, N°. 36, 1933).
- G. Fontes.** — La Therapeutique par la tryptophane et l'histidine (acidaminothérapie). (Echo medical du Nord, p. 352, 1er sept. 1934, N°. 34).
- E. Fourneau, D. Bovet, et P. Maderni.** — Action pharmacodynamique de nouveaux derivés des amino-coumaranes. (Comptes rendus de la société de Biologie, séance du 17. Mars 1934, tome CXV, No. II, p. 1215).
- P. Halbron, J. Lenormand.** — L'acidothérapie aminée en pathologie cardio-artérielle. (Paris medical, N°. 18-5. Mai, 1934).
- J. Lenormand.** — Acidotherapie aminés, et rhule des foie d'après 29 cas traités. (Presse médicale, 41, 1141, 1142, 19 Juillet 1933).
- J. Lenormand.** — Traitement des douleurs gastriques, et duodenales par les acides amines. (Paris medical, I; 518, 520, 10 Juin 1933).
- E. Aron.** — La thérapeutique par les acides aminées. (Journal de Medecine de Paris, N°. II, 14 Mars 1935).
- Jeann Levy, Ervirn Ditz, Tiffeneau.** — Sur quelques aminés à fonction ether-oxyde, phénolique, inversant certaines actions, pharmacodynamiques, de l'adrénaline. (Société de Biologie, séance du 25 Novembre, 1933, N°. 36, 1933).
- G. Yyen.** — Les acides amines en thérapeutique. (Le Bulletin medical, No. 18, 5 Main 1934).
- P. Sassard.** — Le temps de saignement de coagulation au cours de l'évolution des fibromes et leur modification par la methode des acides aminés hématogènes. (Lyon medical, 148, 401, 405, II Octobre, 1931).
- E. J. Sternberg.** — Zur Frage der therapi der Vogel malaria durch Amin-säuren. (Zeitschrift, f. d. ges. exper. med. 79, 548. 663, 1931).

- F. Vies - A. De Soulon et J. L. N** . — Nouvelles recherches sur le traitement des tumeurs de goudron chez la souris phthisique, *biol.* 9; 5- 28 Mars 1932).
- F. Vies, et A. Gunsett.** — Observations de 3 malades en traitement par la technique de Vlès- de Coulon à base d'acides aminés. (*Académie de Médecine*, 19 Décembre, 1933. *Bulletin*, N°. 41).
- A. G. Weiss, E. Aron.** — Orientation nouvelle du problème de l'ulcère expérimental . Le rôle de certains acides aminés dans la pathogène, de l'ulcère et dans sa thérapeutique, (*Bulletins et mémoires de la société nationale de chirurgie*, 59; 898, 901, 10 Juin 1933).
- G. Yyon.** — Les acides aminés en thérapeutique: (*Bull. med. Paris* 48: 275-279, 5 Mai 1934).
- E. Aron.** — Le traitement des anémies par les acides aminés. (Tryptophane et Histidine). Valeur thérapeutique. (*Société de Médecine du Bas-Rhin*, 24 Juin 1933. *Strasbourg Medical*, N°. 29, 15 Octobre 1933).
- J. Benech.** — La Tryptophane et le chlorhydrate d'histidine dans les grandes déficiences organiques. (*Pratique médicale Française*. 13; 483-490, Juin B, 1932).
- Dominici G. - F. Penati.** — Le traitement de l'anémie pernicieuse par le tryptophane, et l'histidine. (*Minerva medica*, 1931, an XXII, vol. II N°. 39, *Le Sang, Biologie et pathologie*, No. 9, 1932).
- D. L. Drabkin - H. K. Miller.** — Hémoglobin production, relief, of anemia due to milkdiet, by feeding, amino-acids. (*J. Biol. chem.* 96; 531, 543, Février, 1931).
- Fontes G. - Thivolle L.** — Action hématopoiétique de l'histidine. (*C. R. de la société de biologie*, 105; 967 - 969, 8 Janvier 1931).
- G. Fontes - L. Thivolle.** — La carence en tryptophane, et en histidine envisagée comme pathogénie de la maladie de Biermer. Thérapeutique des anémies par supplementation de l'organisme en acides aminés hématogènes. (*Comptes rendus de la sc.* 191, 1935, 1937, 22 Décembre, 1930, In: *Bulletin de l'Académie de Médecine, Paris*, 104; 730 - 732, 23 Décembre, 1930. *Comptes rendus de la société de Biologie*, 106, 219, 221, 30 Janvier, 1931).
- G. Fontes - Thivolle L.** — Action hematopoiétique d'un mélange équilibré de tryptophane et d'histidine.
(*Comptes rendus de la société de Biologie*, 105; 969 - 971, 8 Janvier 1931).
- G. Fontes - Thivolle L.** — Rôle pathogénique et thérapeutique du tryptophane et de l'histidine dans l'anémie pernicieuse, essentielle. (Maladie de Biermer).
(*Comptes rendus de la société de biologie*, 101 - 219 - 221, 30 Janvier 1931).
- G. Fontes - Thivolle L.** — Recherches expérimentales sur la thérapeutique de l'anémie grave par carence martiale et notamment par hémorragies. III. Action du tryptophane, et de l'histidine seule, associés au caséinate de fer et associés aux caséinates de cuivre. (*Le Sang. Tome 7, N°.* 5, 1933).
- Fontes G. - Thivolle L.** — Le tryptophane, et l'histidine sont des acides aminés hématogènes (*Comptes rendus de la Academie des sciendes*, 191, 1088, 1090, 1er. décembre; 1930).
- Fontes G. - Thivolle L.** — Action anémiante de la carence en tryptophane

- et en histidine. (Comptes rendus de la société de Biologie, 106, 217, 219, 30 Janvier 1931).
- Fontes G. - Thivolle L.** — Influence exercée par la supplémentation en tryptophane, sur le poids, la carbonurie et l'azoturie de l'animal adulte. (Comptes rendus de la société de Biologie, 106, 590, 591, 27 Février 1931).
- Fontes G. - Thivolle L.** — Influence exercée par la supplémentation simultanée en tryptophane, et en histidine sur le poids de la carbonurie et l'azoturie de l'animal adulte.... (Comptes rendus de la société de Biologie 106; 593 - 595, 25 Février 1931).
- Fontes G. - Thivolle L.** — Action hématopoiétique, du tryptophane. (Comptes rendus de la société de Biologie, 106, 965, 967, 8 Janvier, 1931).
- H. L. Keil - V. E. Nelson.** — Effect of oral administration of amino-acids and intra-peritoneal injection of various elements and hydrochloric acid on regeneration of hemoglobin. (J. Biol. Chem. 97; 115 - 126, Juillet 1932).
- Langeron - Paget - Senellart.** — Sur quelques observations d'anémies graves du aplastique. Dosage du fer dans le sang, et traitement de quelques cas d'anémies par les acides aminés tryptophane et histidine. (Annales de Médecine, P. 246, tome XXXI, N°. 2, février 1932).
- Langeron - Paget - J. Lemblin.** — Le traitement des anémies par les acides aminés hématogènes. (Journal de Médecine de Lille, septembre, 1933, N°. 16).
- Langeron - Paget - J. Lemblin.** — Traitement des anémies par les acides aminés hématogènes. (Société médicale et anatomoclinique de Lille, séance du 7 Mars 1933, In: Journal des sciences de Lille, No. 15, 9 Avril, 1933).
- P. Merklen - R. Waitz - G. Fontes.** — Anémie grave chez un vagabond Amélioration par réalimentation normale. Guérison stable par ingestion de caséinate de fer et caséinate de cuivre. (Le sang, tome 7, N°. 5. 1933).
- Paul Michon.** — Chloroanémie pernicieuse rebelle. Transfusions palliatives. Aminothérapie curative. (Bulletins et memoires de la société médicale des Hôpitaux de paris, N°. 14, 8 Mai, 1933 séance du 28 Avril 1933).
- Y. Okagawa - M. Tatsul.** — Effect of tryptofan on experimental anemia relation to spleen. (Zeitschrift, für physiol. Chem. 195; 192 - 202, 1931).
- Pierre Sassard.** — Essai de traitement de plusieurs anémies chirurgicales par la méthode des acides aminés hématogènes. (Méthode de Fontes et Thivolle). (La Pratique médicale, Française No. 5 bis, mai, 1931, p. 177).
- Pierre Sassars.** — Le traitement des anémies par la méthode des acides aminés hématogènes. (Méthode de Fontes et Thivolle). (La Pratique médicale Française, N°. II, Juin 1932 B).
- Pierre Sassars.** — Le traitement des anémies par la méthode des acides aminés hématogènes (méthode de Fontes - Thivolle). (Journal de Médecine de Paris, N°. 22, I Juin 1933).
- X.....** — Sur une récente méthode de traitement des anémies. (L'hemostira ' Roche', le tryptophane et l'histidine. (Bulletin medica, N°. 44, 29 octobre 1932).

- (X) **Dionisio Echave.** — El metal cobre en Biología. Año 1941.
Willevek, E. G. And Hopkins F. G. — J. Physiol, 35, 88 (1906-1907).
Osborne, T. Band Mendel L. B. — J. Biol chem, 20, 35, (1915).
Abderhalden, E. Z. — Physiol chem, 83, 444 (1913).

RESUMÉ

Action thérapeutique des acides aminés haematogènes. (Tryptofano et Histidine). Leur action dans la synthèse de l'haemoglobine, par le Dr. Dionisio Echave, Professeur Libre de Chimie Biologique à la Faculté de Médecine de l'Université Nationale de La Plata.

L'auteur décrit l'importance des acides aminés comme constituants essentiels des protéines et il signale d'une manière spéciale comme la manque de tryptofano et d'histidine contribue à la chute d'haemoglobine, et des globules rouges et blancs. Expérimentellement il démontre en plusieurs tableaux cliniques d'anémies de différent origine l'amélioration du tableau sanguin par la thérapeutique aminée (tryptofano et histidine).

A B S T R A C T

Therapeutic action of "aminados" haematogenous acids (Tryptofano and Histidina). Their action in the synthexis of the haemoglobin, by Dr. Dionisio Echave, Libre Professor of Biological Chemistry at the Faculty of Medicine in the National University of La Plata.

The author describes the importance of "aminados" acids as essential proteins constituents and points out in a special way how tryptofano and histidina lack, contributes to haemoglobin and red and white globules descention. Experimentally he proves in several clinical tableaux of anaemias of different origin, the improvement of the sanguineous tableau by "aminada" therapeutic (tryptofano and histidina).

ZUSAMMENFASSUNG:

Therapeutische Wirkung der Blutbereitenden Aminensäuren. (Tryptofano und Histidina). Ihre Wirkung in der Synthese des Blutfarbstoffes. Von Dr. Dionisio Echave, freier Professor der biologischen Chemie, der Fakultät der Medizin von La Plata.

Der Verfasser beschreibt die Wichtigkeit der Aminensäuren als wesentliche Gründer der Proteine und hebt als spezielle Art hervor, wie die Entbehrung des Tryptofano und Histidina zur Senkung des Blutfarbstoffes, der roten Blutkörperchen und den weissen Blutkörperchen beiträgt. Erfahrungen beweisen in verschiedenen klinischen Bildern von Anämie verschiedentlichster Abstammung, die Besserung des Blutbildes, wegen der Aminensäuretherapeutik (Tryptofano und Histidina).