

PREPARACION DEL GLICOCOLATO DE COBRE PROPIEDADES FISICAS, QUIMICAS Y ACCION FISIOLOGICA DEL MISMO

Por el

Profesor Dr. DIONISIO ECHAVE

INTRODUCCION

Dedicado en los últimos 10 años al estudio de la bioquímica del cobre presentamos los datos recogidos en un libro que titulamos: "El metal cobre en biología", donde pueden verse las tablas analíticas que muestran su extensa distribución en el reino vegetal y animal al estado de microcomponente esencial, así como su presencia en la sangre humana coadyuvando a la acción del hierro para formar la hemoglobina.

Estudiadas sus propiedades bioquímicas pensamos en el empleo terapéutico del mismo para lo cual preparamos una sal orgánica, el *Glicocolato de Cobre* cuyas propiedades estudiadas se detallan más abajo.

El empleo del cobre en terapéutica para la cura de la tuberculosis pulmonar se remonta al año 1885 y 1894, en efecto, Luton, padre e hijo, emplearon el fosfato neutro de cobre en suspensión gomosa o en glicerina por vía hipodérmica agregándole sulfato y fosfato sódico. En 1902 Campani usaba en la tuberculosis quirúrgica el sulfato de cobre. Pero fué Von Linden, con Meissen y Strauss, que siguiendo las indicaciones de Frinkler estudió desde 1910 a 1920 este problema con toda amplitud, llegando a las siguientes conclusiones:

a) El bacilo tuberculoso es sensible al cobre mil veces más que otros gérmenes, en presencia del cual se tumefacta, pierde su ácidosistencia y se destruye.

b) Es quinientas veces más sensible al cobre que el organismo huésped, pudiéndose llevar a cabo curas intensas.

c) La inyección de cobre en los animales tuberculosos provoca una reacción inmunitaria con aumento de temperatura y una franca reacción de foco alrededor de los tubérculos.

Uno de los preparados más renombrados fué el "*Cianocuprol*" que en 1916 propuso Koga del Instituto de Kitasato de Tokio. Se compone de un cianuro doble de Cobre y Potasio, estabilizado de tal modo que no originaba ninguna reacción local.

Von Linden dice haber observado buenos resultados usando una pomada en fricciones compuesta por una combinación de cobre y lecitina.

Strauss y luego Eggers han tratado varios casos de lupus con esa misma combinación, sea en inyecciones intramusculares, endovenosas o bien en fricciones.

Serono y sus colaboradores han preparado un cianuro doble de Cobre y Potasio llamado "*Cuprocian*" con resultado positivo. El mismo autor con el nombre de "*Cuproidasa*" hizo una combinación de cobre, Iodo y Colesterina.

El cobre coloidal fué usado por primera vez por Danask pero los resultados fueron poco eficaces.

El último preparado de éxito nos viene del Brasil, es el "*Gadusan*" de Paulo Seabra, combinación de los ácidos grasos del aceite de hígado de bacalao con el cobre y cuya venta mundial habla de su bondad.

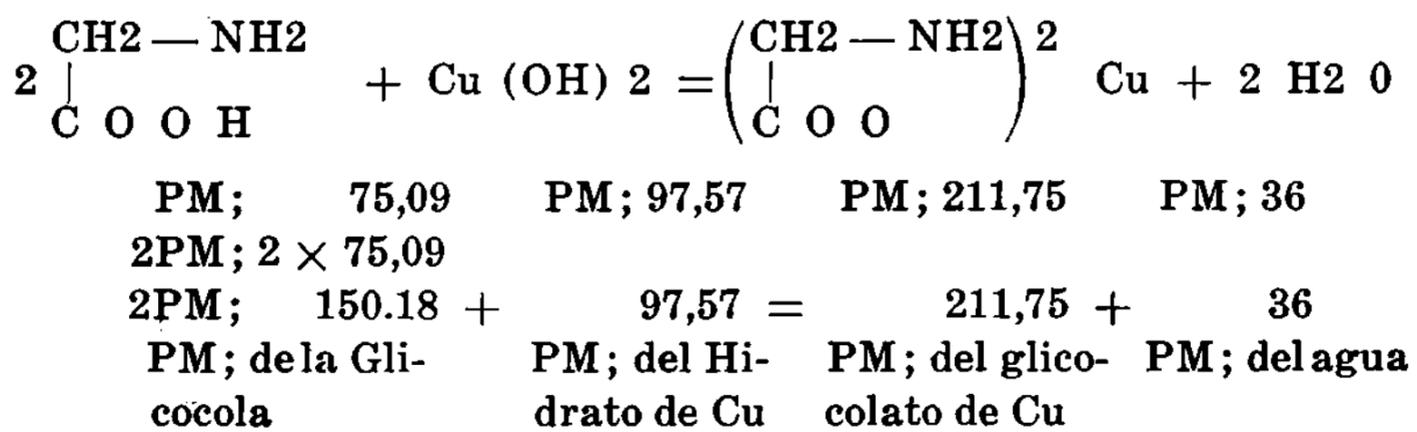
En lo que respecta a la acción tóxica del cobre recordaremos las palabras del Dr. Nicolás Trevisino en su libro de Toxicología:

"Houtes refiriéndose a los trabajadores del cobre en Dufort, dice: la salud de los habitantes es perfecta, y sin

embargo, hay cobre en todas partes, este empapa la barba, los cabellos y las cejas de los trabajadores y los tiñe de verde. Galippe para demostrar terminantemente la inocuidad de este metal se alimentó durante cuatro meses con comidas preparadas en vasijas de cobre.”

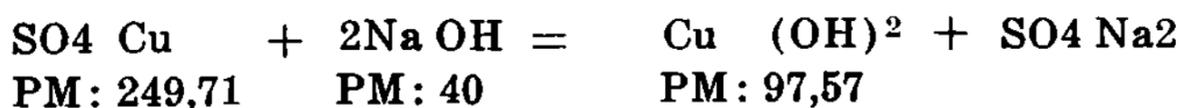
El primer problema que debimos resolver fué la preparación del glicocolato de cobre a modo de obtener una solución que por cada cm³. tuviera 0,004 g. de glicocolato de cobre equivalente a 0,001 g. de este metal. (A esta dosis presenta una mayor actividad fisiológica.)

ECUACION FUNDAMENTAL



$$\begin{array}{r}
 150,18 \text{ —————} 211,75 \times = 0,709 \text{ g. de glicocola} \\
 \times \text{ —————} 1
 \end{array}$$

$$\begin{array}{r}
 150,18 \text{ —————} 97,57 \times = 0,460 \text{ g. de Cu (OH)}_2 \\
 0,709 \text{ —————} \times
 \end{array}$$



$$\begin{array}{r}
 249,71 \text{ —————} 97,57 \\
 \times \text{ —————} 0,460 \quad \times = 1,187 \text{ g. SO}_4 \text{ Cu}
 \end{array}$$

$$\begin{array}{r}
 97,57 \text{ —————} 80 \\
 0,460 \text{ —————} \times \quad \times = 0,386 \text{ Na OH}
 \end{array}$$

En consecuencia: Preparamos primero 0,460 g. de Cu (OH)₂ para lo cual hacemos reaccionar 1,187 g. de SO₄ Cu sobre 0,368 g. de Na OH, filtramos, lavamos el precipitado de Cu (OH)₂ y lo disolvemos en 0,709 g. de glicocola completando hasta 250 cc. con agua destilada.

$$\begin{array}{l} 250 \text{ cc} \text{ ————— } 1\text{g. de glicocolato de Cu} \\ 1 \text{ cc} \text{ ————— } \times = 0,004 \text{ g. de Glicocolato de Cu.} \end{array}$$

El glicocolato de Cu cristaliza en hermosas agujas de color azul como puede observarse en las microfotografías adjuntas.

Borsook y Thimann (1) estudiaron con el espectroscopio los complejos que pueden formar la glicocola y el cobre dando cuatro de ellos que dependen del P.H.

COMPLEJO	ESTABILIDAD	FORMULA
Glicina ácida	P. H. 0,5 a 2,5	Cu Gl 2
Glicina 2 Cu	„ 2,5	Cu ₂ Gl 3
Glicina neutra	„ 5,8	Cu Gl 2
Glicina básica	„ 1,2	Cu Gl 2

Carece de propiedades hemolíticas como lo probamos experimentalmente tanto “in vitro” como “in vivo”. Para esto último utilizamos un perro de 12,5 Kg. al cual inyectamos 10 cc. de la sal por la safena y al cabo de 5 minutos extrajimos sangre (0,1 cc.) suspendiéndola luego en solución fisiológica durante media hora a 37 grados C, la hemolisis fué nula. Determinamos la velocidad de sedimentación obteniendo en sangre de perro un tiempo de 1 h., 28 min. antes de la inyección y 1 h., 37 min. después de la misma. El índice de Katz fué de 0,98.

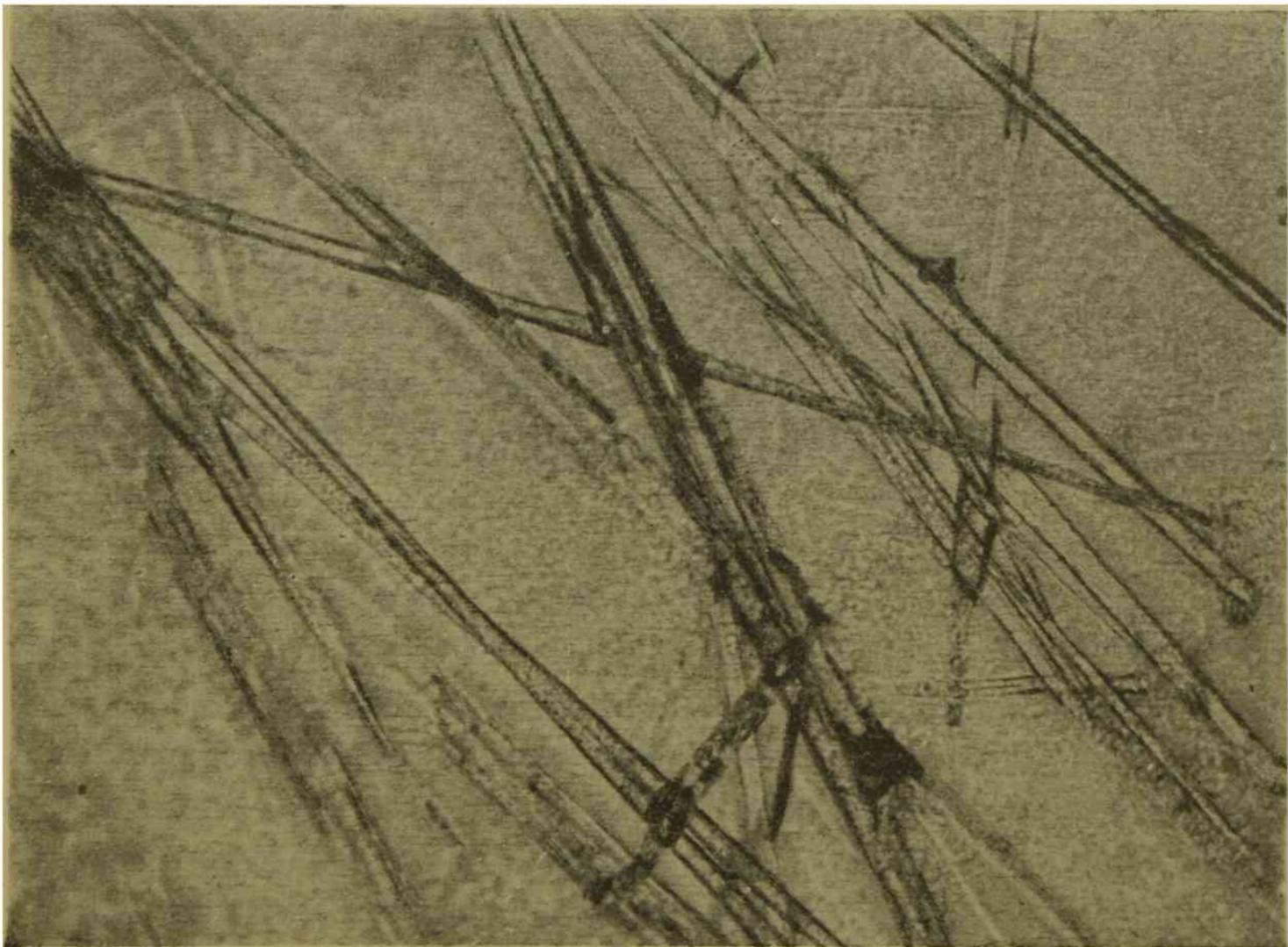
(1) BORSOOK and THIMANN “Jour. of Biol. Chemistry” 98-671--1932.

CRISTALES DE GLICOCOLATO DE COBRE

MENOR AUMENTO



MAYOR AUMENTO



ACCION FARMACODINAMICA

Con el objeto de probar la tolerancia del mismo efectuamos la experiencia que puede verse en el siguiente protocolo:

Mayo 30 de 1940. — Peso del perro — 9 Kgrs.

Inyectamos por vez 5 cc. del producto por la fasena externa.

Mayo 30	5 cc.	Ninguna	reacción	aparente
Junio 1 ^o	5 cc.	”	”	”
Junio 3	5 cc.	”	”	”
Junio 5	5 cc.	”	”	”
” 6	5 cc.	”	”	”
” 8	5 cc.	”	”	”
” 10	5 cc.	”	”	”
” 14	5 cc.	”	”	”
” 15	5 cc.	”	”	”
” 17	5 cc.	”	”	”
” 19	5 cc.	”	”	”
” 20	5 cc.	”	”	”
” 22	5 cc.	”	”	”
” 24	5 cc.	”	”	”
” 26	5 cc.	”	”	”

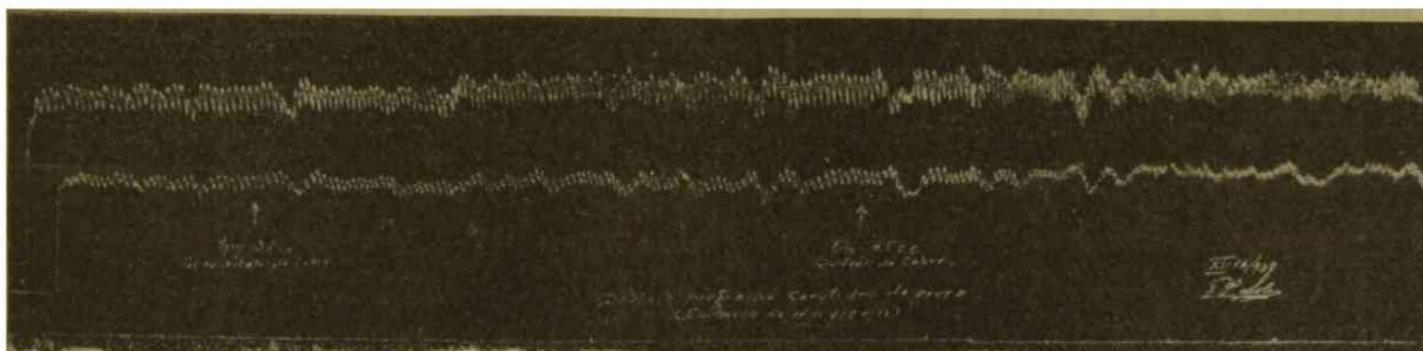
En total se inyectaron 15 ampollas de 5 c.c., el perro ganó 2 kg. de peso en 25 días. La cantidad absoluta del preparado fué de 0g.60.

Antes de efectuar experiencias en nuestra especie, pedimos al distinguido Prof. Dr. Frank L. Soler su colaboración para probar la inocuidad del mismo. Uno de los ensayos también en perros que gentilmente nos proporcionó es el siguiente:

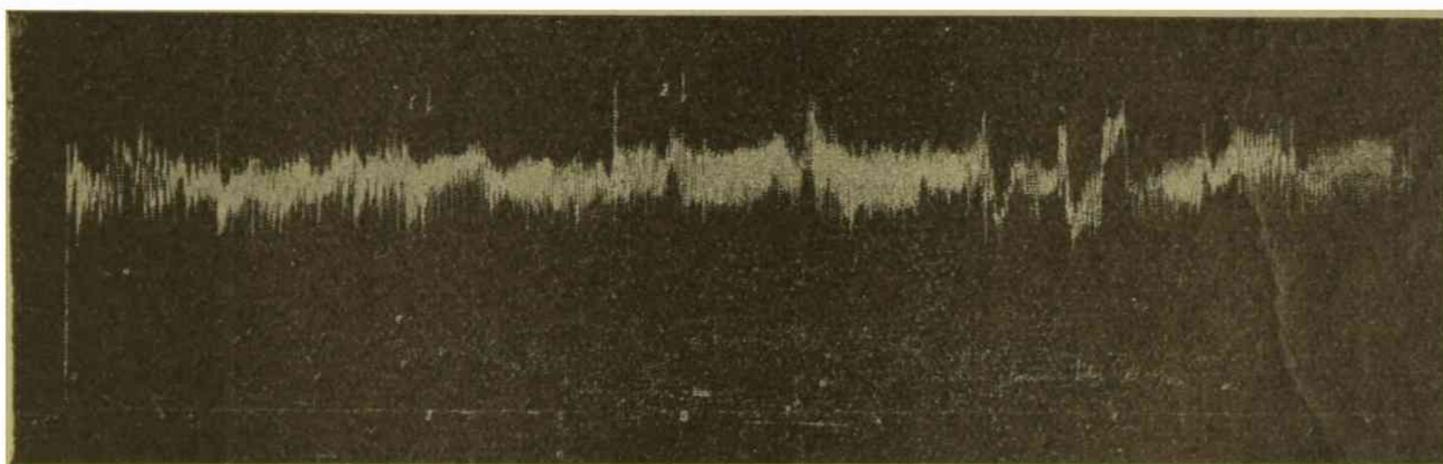
“Protocolo de la experiencia llevada a cabo para conocer el grado de nocividad de a droga “Glicocolato de cobre” preparada por el Dr. Dionisio Echave”.

Doble Kimograma en una perra de 11,700 kg. Edad 4 meses 10 días. Inyección endoyugular de la solución.

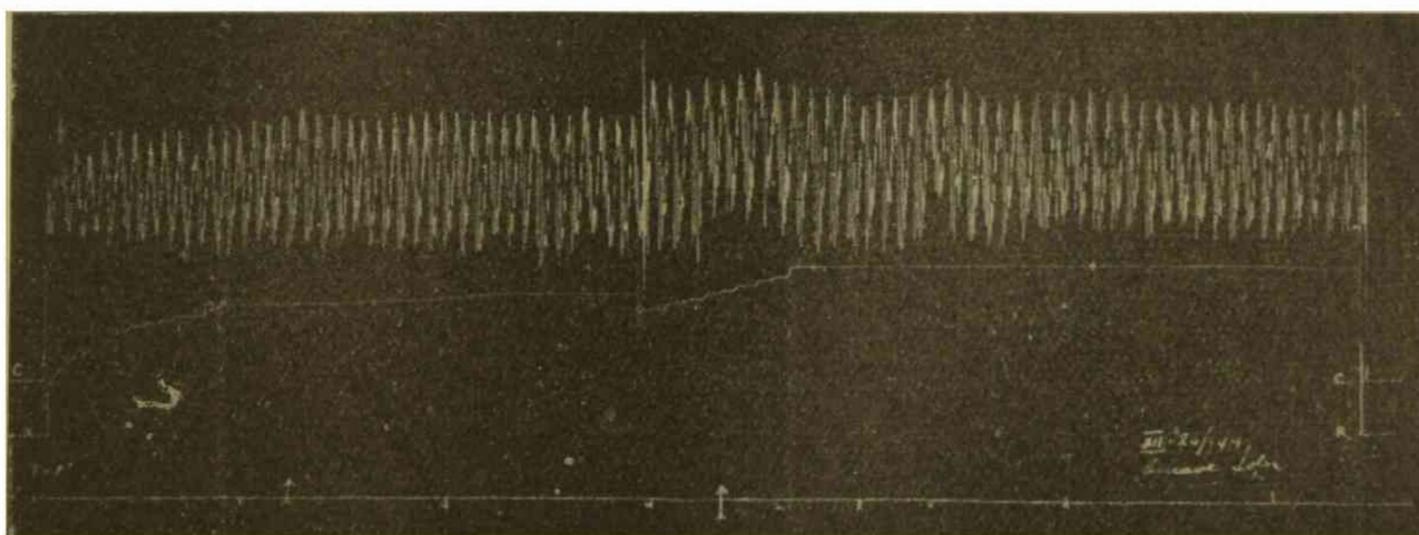
DOBLE KIMOGRAMA CAROTÍDEO EN PERRO POR INYECCIÓN ENDOYUGULAR OBTENIDO POR EL Prof. FRANK L. SOLER



KIMOGRAMA CENTRAL CAROTÍDEO EN PERRO POR INYECCIÓN ENDO-ARTERIAL DE GLICOCOLATO DE COBRE



DOBLE KIMOGRAMA POR INYECCIÓN ENDOARTERIAL DE GLICOCOLATO DE COBRE EN PERRO (SOLER ECHAVE)



1ª Inyección 3,5 c.c. 0,0035 de glicocolato de Cu. 2ª Inyección 4,5 c.c. 0,0045 de glicocolato de Cu (5 min. después).

Entre ambas inyecciones median 5 minutos como puede verse en el gráfico adjunto. Este gráfico demuestra que los pequeños efectos hipotensores son de escasa duración (algunos minutos solamente).

En las fotografías adjuntas puede observarse el doble kimo-grama carotídeo obtenido por el doctor F. L. Soler con su aparato.

Con el objeto de probar el efecto de la inyección endoarterial dispusimos la siguiente experiencia de acuerdo con el trabajo de los doctores F. L. Soler y J. M. E. González (1):

Sobre un perro de 7,900 kg. cuya cantidad de sangre es aproximadamente de 600 c.c. se inyectaron 0,5 c.c. de la sal por cada 100 c.c. de sangre. La primera inyección de 3 c.c. por vertebral derecha (1), la segunda por carótida derecha y de la misma cantidad (2). De acuerdo con el gráfico se notan irregularidades posteriores a esta inyección debidas probablemente a sacudidas del animal que no se encontraba bajo efectos de anestesia alguna. Entre la primera y segunda inyección transcurrió un lapso de 1 min. 20 seg.

La experiencia fué posteriormente repetida registrándose un doble kimograma como puede verse en el gráfico adjunto. El animal objeto de esta última era un perro de 8,900 kg. cuya cantidad de sangre era aproximadamente de 684 c.c. Después de la segunda inyección se nota una ligera hipertensión. Medió entre ambas inyecciones un lapso de 1 min. En ambos casos la temperatura del animal fué constante y normal.

Estas experiencias demuestran de modo terminante de que esta sustancia carece en absoluto de propiedades tóxicas.

DATOS CLINICOS

Siendo el metal cobre un elemento normal de la sangre e interviniendo en todos los procesos de oxidoreducción su uso está indicado en todos los casos en que es necesario aumentar los procesos de oxidación. Con tal objeto nuestras primeras experiencias las realizamos en el hombre en casos aislados y para confirmar una vez más la completa tolerancia del mismo. En estos casos no se empleó solamente nuestro producto sino que se asoció a otros dado el estado de los enfermos.

Para obtener estos datos solicitamos la colaboración del Prof. Dr. Fidel Maciel Crespo, quien gentilmente se prestó a ello brindándonos los protocolos que a continuación se detallan:

Año 1938. Edad: 49 años. Profesión: Jornalero. Estado civil: casado. Cama N^o 17 del Instituto de Semiología. Prof. Dr. Lorenzo Galíndez. Jefe de clínica: Dr. Fidel A. Maciel Crespo.

(1) F. L. SOLER y J. M. E. GONZÁLEZ, *El síncope blanco*. Trabajos de laboratorio. T. 1, pág. 631.

Ingresó este enfermo el 25 de marzo de 1938 con una pleuresía serofibrinosa del lado izquierdo seguramente de etiología tuberculosa. El líquido se reabsorbe quedando una paquipleuritis y una esclerosis pulmonar pleurógena.

Análisis de sangre. Día 8 de junio. Recuento globular: Hemoglobina 90%. G. Rojos: 3.820.000. Fórmula leucocitaria: Absoluta: 8000. Relativa: Neutrófilos, 64%; Eosinófilos, 1%; Linfocitos, 21%; Monocitos, 14%.

Se inició el tratamiento el 13 de junio inyectando una ampolla de glicocolato de Cu día por medio hasta el 13 de julio ayudando la medicación con extracto de bazo. En total se le administraron 10 ampollas con lo cual el estado del enfermo mejoró visiblemente. Se vigiló la orina no encontrándose albúmina en ningún momento, lo cual era de esperar ya que las sales cúpricas se utilizan para desintoxicar el organismo atacado por las sales de oro (1). Un nuevo análisis de sangre el día 28 de julio, dió el siguiente resultado:

Recuento globular: Hemoglobina, 90%. Glóbulos rojos: 4.120.000. Fórmula leucocitaria: Absoluta, 72000. Relativa: Neutrófilos, 61%; Eosinófilos, 5%; Basófilos, 1%; Linfocitos, 19%; Monocitos, 13%; Células de Turk, 1%.

Año 1938. Edad: 23 años. Profesión: Panadero. Estado civil: soltero. Cama N° 13 del Instituto de Semiología.

Ingresó este enfermo el día 16 de mayo de 1938 habiendo estado internado en el año 1937 y en la misma sala con un cuadro de apendicitis crónica y colecistitis. Se le practicó la apendicectomía y se le aconsejó que volviera si la fiebre persistía. Como arriba se establece es internado nuevamente el 16 de mayo de 1938 con su cuadro de colecistitis. A los pocos días el análisis directo de los esputos da como resultado la presencia del bacilo de Koch. La tuberculosis se presenta bajo un aspecto de fibro caseosa común.

El tratamiento comenzó el 18 de mayo y terminó el 16 de junio dándose 10 ampollas de glicocolato de Cu ayudándose con 3 ampollas de septicemia y 3 de leucosemina. El estado del enfermo mejoró visiblemente.

Análisis de sangre:

28 de mayo	22 de junio	30 de junio
Hemoglobina: 80%.	Hemoglobina: 88%.	Hemoglobina: 89%.
G. Rojos: 4 810 000.	G. Rojos: 4 820 000.	G. Rojos: 4 900 000.
Fórmula:	Fórmula	Fórmula
Absoluta: 12 000.	Absoluta: 10 600.	Absoluta: 12000.
Relativa:	Relativa:	Relativa:

(1) LEONIDAS L. SILVA, *Intoxicación metálica tratada con otro metal*. Revista Argentina de Tuberculosis. Diciembre de 1935.

Neutrófilos: 71%.	Neutrófilos: 71%.	Neutrófilos: 70%.
Eosinófilos: 3%.	En cayado: 8%.	Eosinófilos: 1%.
Linfocitos: 12%.	Linfocitos: 12%.	Linfocitos: 21%.
Monocitos: 14%.	Monocitos: 9%.	Monocitos: 8%.

A iniciativa nuestra el doctor Alberto Luppi, adscripto a la cátedra de Clínica Oftalmológica de nuestra Facultad, ensayó el producto en la tuberculosis de la esclera, resumiendo sus observaciones en su trabajo de adscripción (1) del cual sacamos los dos casos que presentamos:

1º) J. M., de 47 años, domiciliada en La Plata, casada, esposo vivo y sano, 6 hijos vivos de los cuales 4 varones y 2 mujeres y uno muerto a los 8 meses.

A. H.: padres fallecidos a edad avanzada, ignorando la causa.

A. P.: Nacida a término, lactancia materna, ambulación y psiquismo normal, a los 16 años pleuresía tratada y curada, a los 36 años colecistitis aguda, a los 40 años adenitis del cuello tratada médica y quirúrgicamente con buen resultado, ha tenido además eczema generalizada. El examen del aparato respiratorio no descubre nada de particular. Hállase en tratamiento por insuficiencia cardíaca.

Estado ocular actual. — Párpados nada de particular. La pupila reacciona bien a la luz y a la acomodación. Esclerótica roja y tumefacta con un pequeño nódulo epiescleral muy cercano al limbo. al centro.

Córnea. — Infiltración parenquimatosa en triángulo con vértice

Análisis de sangre: Wassermann negativa. Urea 0.30.

Orina completa: Nada de particular.

Radiografía de pulmón: Hílios cargados. Reacción de Mantoux fuertemente positiva.

Diagnóstico. — Tuberculosis esclerocorneana. Al concurrir la señora J. M. a la consulta por primera vez me limito a hacer el diagnóstico de afección esclerocorneana sin avanzar sobre la causa regeneradora del proceso. Remitida al odontólogo se encuentra una piorrea y se la trata. El examen nasofaríngeo no descubre nada de particular. Se comienza el tratamiento con una serie de 5 inyecciones de leucotropina aplicadas día por medio. Localmente calor atropina, dionina, pomadas oftálmicas con sulfatiazol, sulfanilamida y vitaminas A y D. Como el proceso no cede se hace la reacción de Mantoux al 1/1000 la que da reacción fuertemente positiva.

Nos hallamos frente a una escleroqueratitis tuberculosa y de acuerdo con el clínico que la remitiera se le hace gluconato de calcio

(1) *Valor terapéutico del glicocolato de cobre en la tuberculosis de la esclera.* Año 1944.

endovenoso diariamente y se le instituye un tratamiento con glicocolato de cobre (fórmula del Dr. D. Echave). La aplicación del medicamento se realiza en una serie de 12 inyecciones de $\frac{1}{4}$, $\frac{1}{2}$ y hasta 2 c.c. intramusculares. Después de un descanso de una semana se reinicia el tratamiento. Se hace un total de 5 serie de inyecciones logrando la reabsorción del proceso y la curación local de la enferma.

2º caso. — G. M., soltera, 18 años, de La Plata. Padres vivos y sanos. Nacida a término. Ambulación y psiquismo normal. Sarampión a los 8 años, difteria a los 14. Más tarde adenitis del cuello que cura. Catarros estacionales a repetición, concurre a la consulta por fotofobia, lagrimeo, con la sensación de un cuerpo extraño en los ojos.

Estado ocular actual. — Párpados y córnea nada de particular. Conjuntiva hiperémica a las 3 horas. En la esclera pequeña tumeración redondeada poco saliente adherida a la esclerótica cerca del limbo, gris en el centro, rosada en la periferia, que se adhiere ligeramente a la conjuntiva.

Reacción Wassermann: Negativa. Urea en sangre 0.30. Orina: Nada. Reacción de Mantoux: Fuertemente positiva.

Diagnóstico. — Escleritis ocular tuberculosa.

Tratamiento local. — Vaporizaciones diarias de 10 minutos de duración, dionina, pomada al sulfatiazol, sulfanilamida, vitaminas A y D. Tratamiento local a base de gluconato de calcio al 10% en inyección endovenosa, día por medio, luego glicocolato de cobre en serie de 12 inyecciones con descanso de una semana, durante mes y medio. Salvo la dosis del comienzo que fuera de $\frac{1}{4}$ y $\frac{1}{2}$ las inyecciones fueron de 1 c.c. aplicadas día por medio intramusculares. Las lesiones oculares fueron reabsorbiéndose progresivamente hasta lograr la curación total.

Próximamente daremos a conocer los resultados obtenidos por el profesor doctor Diego Argüello en su cátedra, así como los ensayos que se realizan en el Hospital Vicente López de General Rodríguez bajo la dirección del doctor Leónidas L. Silva.

RÉSUMÉ

L'auteur fait connaître la préparation du glyocolato de sodium, ses propriétés physiques, chimiques et biologiques, de même que les expériences pharmacodynamiques. Il présente aussi quelques cas cliniques et il recommande son plus grand emploi pour le faire entrer définitivement comme arme thérapeutique.

ABSTRACT

The author shows the preparation of sodium glycoll, its physical, chemical and biological properties, and also its pharmacodynamic experiences. He also shows some clinical cases and recommends its greater employ to introduce it definitively in therapeutics.