

720664

# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA



## Influencia de la Adenosina en la Concentración de Algunos Componentes Sanguíneos

TESIS PRESENTADA POR:  
**Felipe Pulido López**  
PARA OBTENER EL TITULO DE:  
QUIMICO FARMACEUTICO BILOGO  
MEXICO, D. F. 1978



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

TESIS 1978

ABR ~~M. L. 354~~ 347

FECHA \_\_\_\_\_

RECIBO \_\_\_\_\_

8 \_\_\_\_\_



Jurado asignado por el Depto. de Pasantes

y Exámenes Profesionales :

|               |                             |
|---------------|-----------------------------|
| Presidente    | Prof. Paulina Castro Ardón  |
| Vocal         | Prof. Josefina Piedras Ross |
| Secretario    | Prof. Enrique Piña Garza    |
| 1er. Suplente | Prof. Rocío Salceda S.      |
| 2° Suplente   | Prof. Ma. Dolores Lastra A. |

El tema fue realizado en :

Depto. de Bioquímica. Fac. de Medicina U.N.A.M.

Unidad Metabólica. Hospital General de México S.S.A.

Depto. de Biología Experimental. Instituto de Biología U.N.A.M.



Dr. Enrique Piña Garza  
Asesor



Felipe Pulido López  
Sustentante

Con mucho cariño a mis papás,

como una muestra de gratitud a la formación que de ellos he aprendido y el amor que me han dado.

A mis hermanos

A mi querida Tatá

A la memoria de mis abuelitos : Totó, Luisita y José

A mi familia

A mis amigos

Con la satisfacción de haber logrado una meta que me motiva a superarme

Con afecto al Dr. Enrique Piña G. agradeciendo su dirección y asesoría en la realización del presente trabajo.

Mi agradecimiento al Dr. Eduardo Ortega H. , Dr. Ramón Vargas R. , Dra. Leonor Fernández , Dr. Vicente Madrid M. por su colaboración prestada en el desarrollo del proyecto.

Agradezco las atenciones recibidas de los Profesores: Paulina Castro A. , Josefina Piedras R. , Rocío Salceda S. , Ma. Dolores Las - tra.

## INDICE

|                                      |    |
|--------------------------------------|----|
| Introducción                         | 1  |
| Antecedentes Bioquímicos del estudio | 2  |
| Metabolismo de las Purinas           | 6  |
| Descripción del proyecto             | 15 |
| Material y métodos                   | 20 |
| Resultados                           | 22 |
| Discusión                            | 40 |
| Bibliografía                         | 42 |

## INTRODUCCION

Los trabajos de investigación realizados en animales de laboratorio, en relación a las alteraciones que causa la adenosina en el metabolismo intermedio, han proporcionado datos que permiten llevar a cabo el presente proyecto, cuyo objeto es el establecer el antecedente de los efectos o alteraciones metabólicas que causa la administración de adenosina en individuos sanos, ya que al determinar la biodisponibilidad del nucleósido, observando su comportamiento en humanos, quedarán asentadas las bases para poder ser usadas posteriormente, buscando la recuperación de la celdilla hepática en condiciones patológicas agudas.

Se postula lo anterior en base a que las alteraciones encontradas en algunos metabolitos plasmáticos, de ratas tratadas con adenosina - después de haber sido intoxicadas con sustancias que afectan al hígado, han mostrado la recuperación del daño causado por el hepatotóxico conduciéndonos a la búsqueda de esta recuperación en individuos que - manifiesten condiciones patológicas del mismo tipo.



## ANTECEDENTES BIOQUIMICOS DEL ESTUDIO

Los efectos metabólicos que causa la administración de adenosina en el organismo, han sido objeto de estudio en animales de laboratorio tratando de encontrar mediante su acción en el metabolismo intermedio una posible manera de recuperación del daño hepático en fase aguda, en base a que ésta es considerada reversible.

Estudios diversos al respecto han sido realizados en los doce últimos años en el Departamento de Bioquímica de la Facultad de Medicina de la U.N.A.M. y en el Departamento de Biología Experimental del Instituto de Biología de la misma Universidad ( 13 - 17 ).

Se ha reportado que en situaciones patológicas hepáticas, existe la manifestación de una disminución muy importante en los niveles de adenosin trifosfato ( 12 ), lo cual, ha conducido a buscar mediante la administración del nucleósido la compensación de esta falla metabólica para así reestablecer aquellos procesos metabólicos que requieren de energía, ya que la disminución marcada de A T P conduce al organismo a incrementar los procesos catabólicos tales como la glucogénesis en hígado y la lipólisis en el tejido adiposo-( 25, 26, 27 ).

Las propiedades de la adenosina han sido por esta razón motivo

de estudios en animales de laboratorio y en particular se han investigado sus acciones afectando el metabolismo en el hepatocito y el tejido adiposo en ratas, así como el tejido sanguíneo, por la interrelación que muestran estos tejidos respecto de los efectos metabólicos que se producen, tanto en el daño hepático, como en la administración de la adenosina.

Los estudios realizados, han revelado algunos resultados favorables de acuerdo al fin que se persigue.

Se ha encontrado que la administración intraperitoneal de adenosina, aumenta ocho veces la actividad de la glucógeno sintetasa, teniendo como consecuencia un efecto glucogénico ( 11 ).

Este efecto se ha reportado en varios trabajos, en conjunto con la capacidad lipogénica que muestra el nucleósido en el tejido adiposo(5,7).

En contraste con las manifestaciones que se observan durante el daño hepático, la adenosina ha mostrado la propiedad de aumentar considerablemente los niveles de A T P , al mismo tiempo que se ven disminuídos los de A M P y A D P ( 8 ).

La oxidación de los ácidos grasos, es también afectada por la adenosina, ya que su administración inhibe la acción de la acil - Co A sintetasa, bloqueando por ello, su oxidación. Se ha trabajado sobre este punto, estudiando la oxidación de palmitato a  $CO_2$  y acetoacetato en

homogenados de hígado de rata ( 17 ).

Otra alteración encontrada al suministrar adenosina intraperitoneal<sub>mente</sub> en ratas es la disminución de cuerpos cetónicos en plasma. Esta disminución alcanza valores hasta de un 50% al transcurrir media hora y un 71% en el intervalo de una hora después de administrado el nucleósido.

No obstante esta disminución, los niveles plasmáticos de ácidos grasos libres no muestran alteraciones considerables, lo cual indica que in vivo, el nucleósido disminuye la oxidación de cadenas largas de ácidos grasos por la inhibición en el hígado de la acil - Co A sintetasa ( 17 ).

Se ha demostrado que en condiciones normales, los niveles plasmáticos de los cuerpos cetónicos, son un reflejo de los procesos oxidativos de los ácidos grasos que tienen lugar en el hígado ( 18 ) . Por lo tanto, la disminución mencionada en las cifras plasmáticas de acetoacetato y  $\beta$  - hidroxibutirato son compatibles y apoyan la idea de que la adenosina inhibe la oxidación en el hígado de los ácidos grasos de cadena larga.

Los efectos mostrados anteriormente han sido objeto de análisis, tratando de encontrar una aplicación directa en el tratamiento sobre daño hepático inducido, buscando la recuperación de la celdilla hepática en la fase aguda de la alteración, cuando aún se considera reversible la alteración.

La inducción al daño hepático, ha sido provocada mediante diversos hepatotóxicos como el tetracloruro de carbono, la cicloheximida, la etionina y el etanol.

Estudios realizados en el Instituto de Biología de la U.N.A.M. han revelado que la administración de adenosina a ratas intoxicadas por estos agentes, principalmente con etanol y cicloheximida, impide la acumulación de grasa que normalmente provoca el hepatotóxico, lo cual ha conducido a proponer que la recuperación del daño hepático en esta fase, es posible administrando el nucleósido.

Estos resultados nos sugieren la utilidad de la aplicación de adenosina a individuos que presenten casos agudos de enfermedades hepáticas para su reestablecimiento. El propósito de esta tesis es realizar una investigación preliminar, fase I, sobre la toxicidad de pequeñas dosis de adenosina en humanos sanos. En estudios posteriores se tenderá a aumentar la dosis empleada y en el caso de no observarse efectos tóxicos con la administración del nucleósido en los sujetos normales, se iniciará su uso en individuos con afecciones hepáticas agudas del tipo de las intoxicaciones.

## METABOLISMO DE LAS PURINAS

Las purinas son compuestos heterocíclicos aromáticos, de cuya es tructura se derivan las bases nitrogenadas denominadas bases púricas, constituyentes de los nucleósidos de los nucleótidos libres y de los nucleótidos presentes en los ácidos nucleicos.

El metabolismo de las purinas ha sido estudiado con detalle desde hace varios años. Los estudios realizados experimentalmente al respecto ( 1 ), han permitido conocer la vía metabólica que conduce a la síntesis de dichas purinas. De hecho, se estableció en un principio la procedencia de cada uno de los elementos que constituyen el núcleo púrico (fig.1) ( 19 ). Mas adelante se investigó la vía metabólica completa y los intermediarios que la integran; un resumen de dicha vía se presenta en la fig.2. La siguiente etapa fué la de estudiar la regulación de la vía, llevada a cabo mediante una inhibición por refección. Esta regulación se realiza por los productos finales de biosíntesis de las purinas: A M P , G M P; actuando éstos sobre enzimas de su propia vía biosintética ( 20 ). Estas son la 5 fosforribosil-1-pirofosfato amidotransferasa,  $\alpha$ -N-formilglicinamida ribonucleótido amidotransferasa y la adenosil succínico sintetasa ( fig. 2 ).

Por otro lado se ha investigado el catabolismo de los ácidos nucleicos, los cuales dan origen a la producción de purinas libres, como ade

nina, guanina e hipoxantina. De especial interés es la existencia de una vía de rescate o reutilización para que estas purinas puedan ser incorporadas nuevamente a sus funciones metabólicas, previa transformación a nucleótidos ( 20 ).

Así el esquema de interconversión nucleótido - nucleósido, tiene gran interés en el presente estudio ya que nos proporciona una manera objetiva de visualizar el papel desempeñado por la adenosina(fig.3).

Es de mencionar el proceso catabólico que sufre la adenosina en el organismo; el esquema de dicho proceso se muestra en la fig.4 .

Tanto los metabolitos como las enzimas que se encuentran relacionadas en el ciclo, han tenido profundo interés. Es importante destacar que tanto la actividad enzimática como la localización de éstas, son determinantes por la reacción que catalizan y el sitio en que ésta ocurre.

En especial los estudios sobre la incorporación de nucleósidos a nucleótidos en eritrocitos humanos han servido para evidenciar los postulados anteriores ( 7 ). Las propiedades regulatorias de las enzimas que constituyen el ciclo, su distribución en diferentes especies y su localización han sido reportadas ( 2 - 7 ). A continuación mencionamos algunos datos importantes respecto de algunas reacciones que comprende el ciclo.

Una reacción importante es la llevada a cabo por la adenilato desaminasa, la cual desamina el monofosfato de adenosina formando el monofosfato de inosina (19,20), reacción que es activada con la presencia de A T P (2,3) .

De la xantinoxidasa se han hecho estudios respecto a su distribución en diferentes especies, encontrando nulos los niveles sanguíneos en el hombre ( 4 ). Esta enzima cataliza dos reacciones: la conversión de hipoxantina a xantina y la de xantina a ácido úrico (19,20).

Un papel muy importante en relación con el metabolismo de la adenosina en eritrocitos humanos, es el que desempeñan tanto la adenosín desaminasa ( ADAasa ) o adenosín aminohidrolasa, como la adenosín quinasa, ya que éstas son las responsables de la regulación del metabolismo del nucleótido en el eritrocito ( 6 ). Las reacciones que catalizan, son las de conversión de adenosina a inosina y la de adenosina a A M P, respectivamente.

Cuando la adenosina es capturada por el eritrocito, ésta es transformada inmediatamente a I M P en su mayor parte y en menor cantidad a nucleótidos de adenina, siéndo el A T P el de mayor abundancia ( 6 ).

Esto se debe a la acción de la adenosín desaminasa que se encuentra en la membrana ligada por unión hidrofóbica ( 6 ), la cual está re

lacionada al sistema de transporte de nucleósidos (5,6) .

Es por lo anteriormente dicho que la mayor parte de la adenosina que entra mediante la vía del sistema de transporte de nucleósidos se desamina formándose así la inosina, la cual, por medio de la acción de la inosina quinasa se transforma a I M P ( 5 ). Esto ocurre debido a que al llevarse a cabo la desaminación mencionada, el compuesto formado no es viable a la acción de la adenosina quinasa, para ser fosforilado.

Cuando este mecanismo se bloquea, por ejemplo con la p-nitrobenziltioguanosina ( 6 ), la poca adenosina que entra al eritrocito, por difusión simple, es viable a la actividad de la quinasa, de manera que ésta es fosforilada formándose así nucleótidos de adenosina.

Bruyn ha reportado que la adenosín desaminasa se encuentra asociada a la membrana del eritrocito lo cual concuerda con el mecanismo que se menciona ( 8 ).

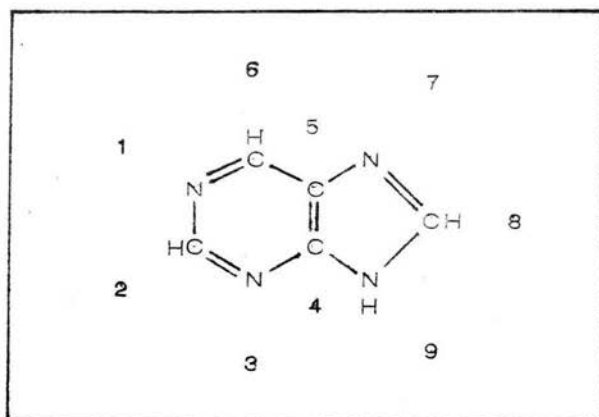
En estudios realizados en eritrocitos humanos, se reporta la capacidad del eritrocito para introducir en él ciertos nucleósidos como son la inosina, adenosina, hipoxantina y adenina, por mecanismos mencionados anteriormente.

Varios aspectos en relación con la desaminación de adenosina a inosina se describen como parte del ciclo de las purinas. Whittam no-



tó que a concentraciones bajas (0.6 - 1.6 mM) la adenosina colocada en un medio que contiene eritrocitos es capturada en su totalidad por éstos, siempre y cuando el eritrocito disponga de sustratos para realizar glucólisis, en tanto que a concentraciones mayores (3 - 7.7 mM) la adenosina del medio alcanza el equilibrio con la que se ha incorporado en la célula ( 11 ) .

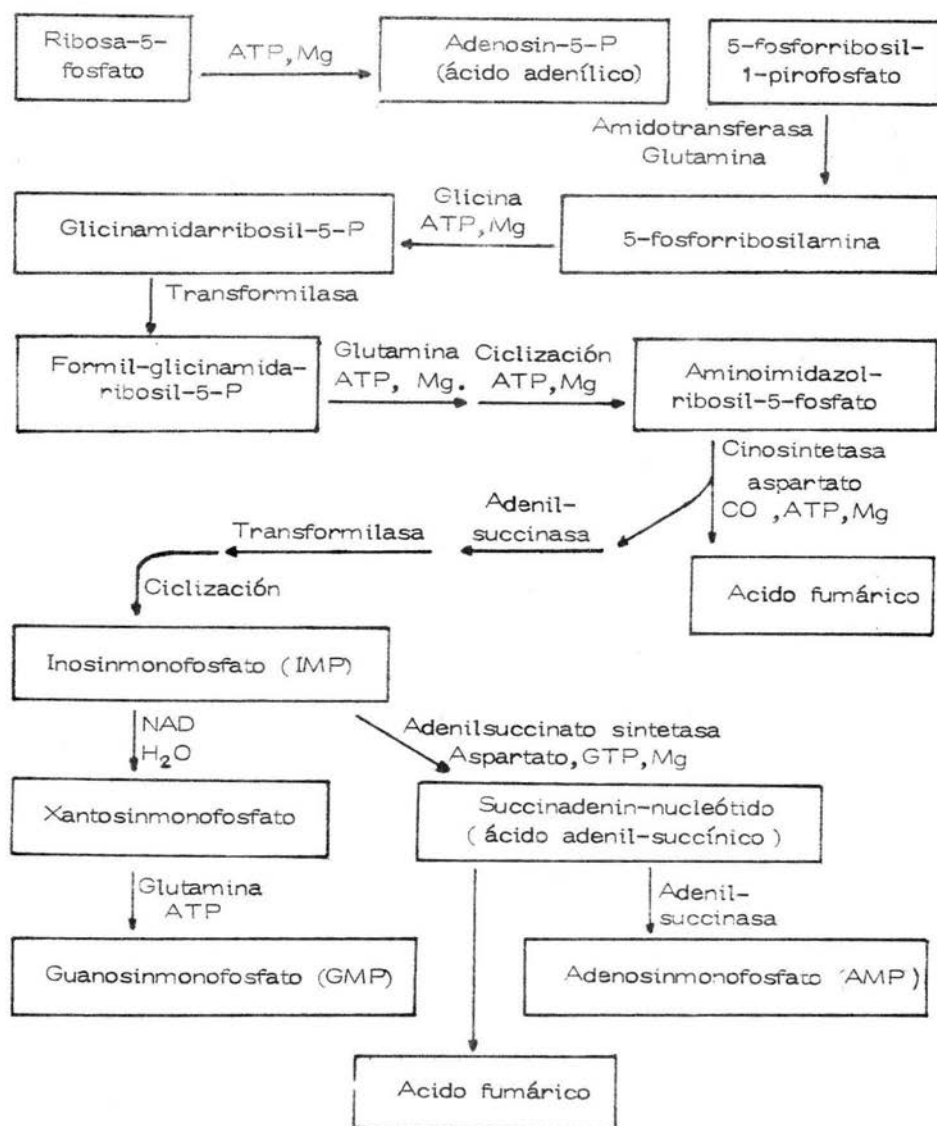
Un dato importante es el que nos muestra Lowy y colaboradores, en estudios realizados en eritrocitos de conejo. Se ha visto que éstos no son capaces de realizar biosíntesis de novo de nucleótidos púricos a partir de glicina o formato de sodio, lo cual es clásico en otras células ( fig.2 ); pero sí son capaces de sintetizar A T P y G T P si se les administra adenina, hipoxantina o adenosina, esto es purinas preformadas ( 9 ) . Por lo tanto, se ha considerado que las purinas que se sintetizan en un tejido, por ejemplo en hígado, pueden ser utilizadas como precursores de compuestos que contienen purinas, en otros tejidos que no tengan la capacidad de sintetizar purinas de novo ( 10 ) .



|                                 |   |
|---------------------------------|---|
| N <sub>1</sub>                  | del aspartato   |
| C <sub>2</sub>                  | del formiato  |
| N <sub>3,9</sub>                | de la N-amida de la glicina                               |
| C <sub>6</sub>                  | del CO <sub>2</sub> respiratorio                          |
| C <sub>4,5</sub> N <sub>7</sub> | de la glicina   |
| C <sub>8</sub>                  | del formiato del carbono β de la serina o α de la glicina |

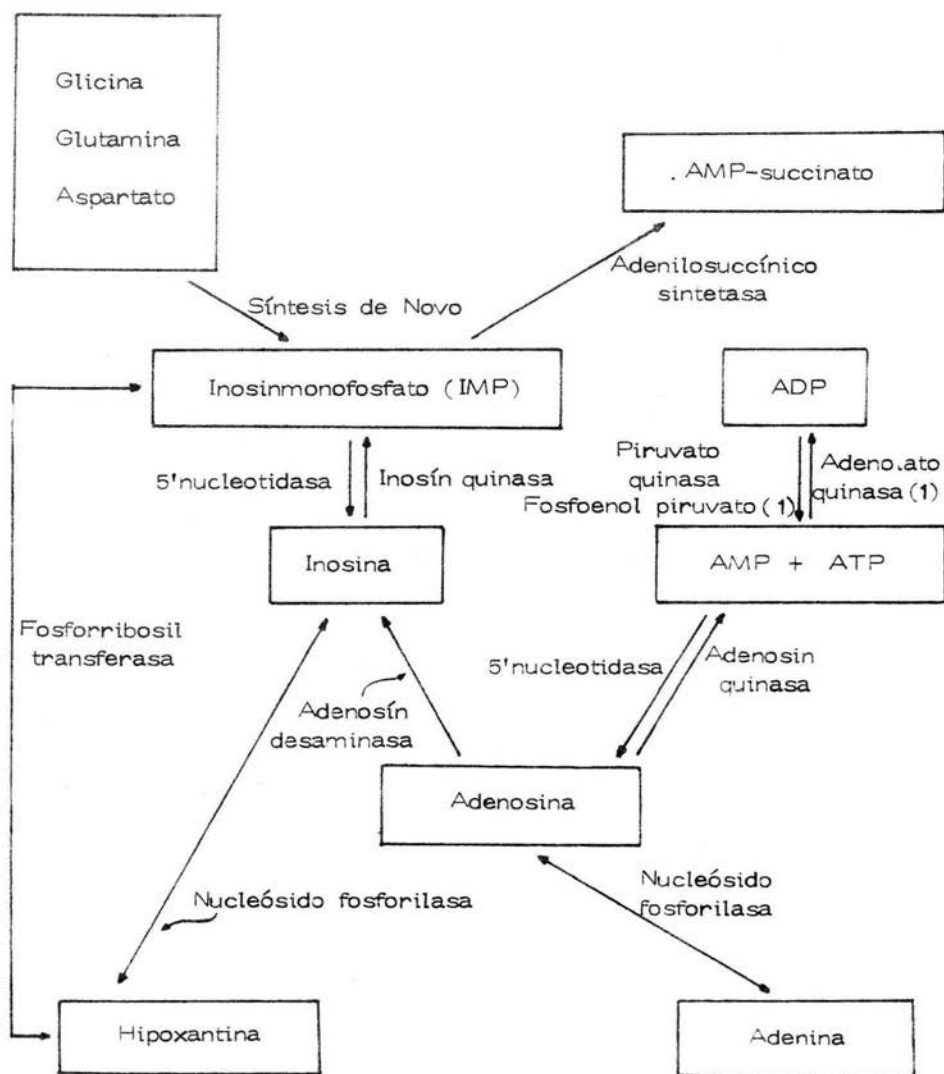
PROCEDENCIA DE LOS ELEMENTOS DEL  
 NUCLEO DE LAS PURINAS (19)

FIG. 1



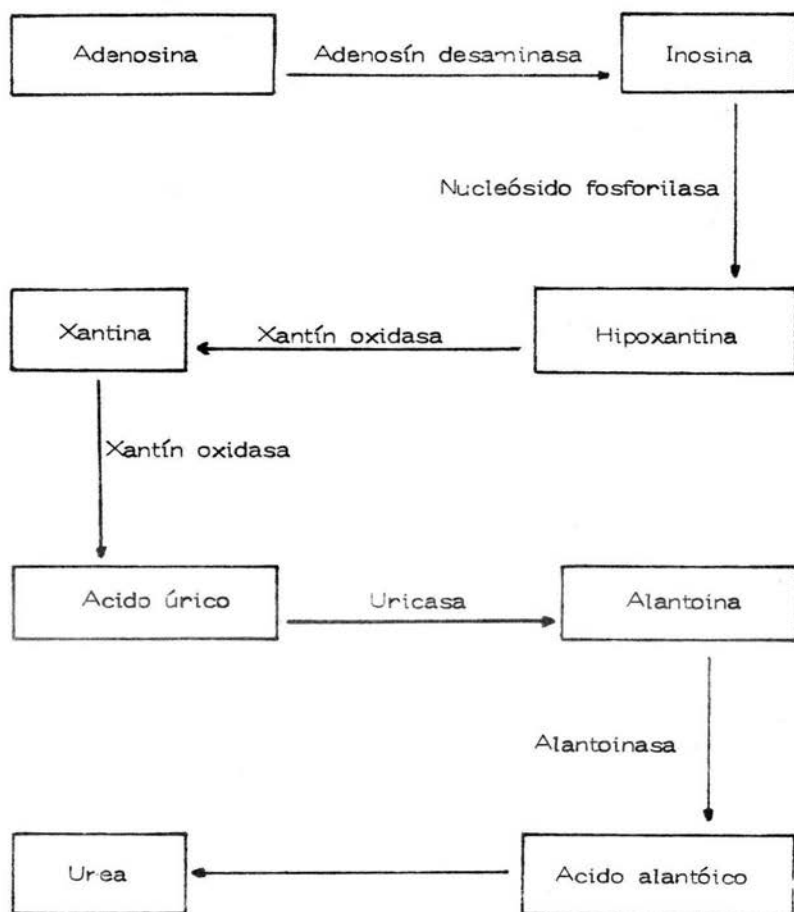
## BIOSÍNTESIS DE LAS PURINAS ( 20 )

FIG. 2



ESQUEMA DE INTERCONVERSION  
 NUCLEOSIDO - NUCLEOTIDO ( 5 )

FIG. 3



CATABOLISMO DE LA ADENOSINA (19,20)

FIG. 4

## DESCRIPCION DEL PROYECTO

Fueron seleccionados seis voluntarios sanos del sexo masculino, mayores de dieciocho años, cuidando de que en su historia clínica manifestaran funciones hepáticas, renal, hematológica y metabólica normales.

Se tomaron las medidas necesarias de control para excluír del estudio a aquellas personas que presentaran antecedentes de padecimientos crónicos tales como úlcera gástrica, nefropatía, padecimientos hematológicos, daño hepático, alcoholismo activo y uso de drogas psicoactivas.

Para llevar a cabo dicha selección se efectuaron las siguientes pruebas : historia clínica, examen físico, signos vitales, biometría hemática, química sanguínea, electrocardiograma y labstix.

Fueron integrados dos grupos de tres pacientes cada uno y el estudio se llevó a cabo simple-ciego.

Los pacientes se internaron catorce días en el Pabellón 404 - B de la Unidad Metabólica del Hospital General de México ( Secretaria de Salubridad y Asistencia ), realizándose el estudio de acuerdo a la tabla de actividades, siguiendo las indicaciones que se mencionan a continuación.

El medicamento ( adenosina ) fué suministrado por vía oral con doscientos cuarenta mililitros de agua a las 8:00 Hrs., según el diseño ex-

perimental. Se llevó a cabo un interrogatorio y exploración física con el fin de detectar cualquier efecto colateral que pudiera manifestarse, anotando en hojas de control clínico el momento, duración y severidad de su aparición en caso de haberlo.

Antes de haber sido administrado el placebo o el medicamento, se les colocó una cánula en una vena del pliegue del brazo a los pacientes internados.

Se tomaron las muestras biológicas en los momentos indicados en la tabla de actividades teniendo gran cuidado en su manejo. Principal atención se tuvo con las muestras para la determinación de niveles plasmáticos, tratando de evitar alteraciones en éstos por manipulación inadecuada, tanto en el momento de la colección de las muestras como en la preparación de los extractos perclóricos para el estudio de los metabolitos estudiados, ya que éstos pueden alterarse fácilmente.

Las muestras fueron colectadas en tubos vacutainer. Para la obtención de los extractos usados en las determinaciones de niveles plasmáticos, se tomaron doscientos cincuenta microlitros de sangre, los cuales fueron colocados en ácido perclórico en el momento preciso de la recolección.

La dieta fué libre, balanceada de acuerdo con las necesidades de cada paciente siguiendo el horario que se muestra a continuación: desayuno - 10:00 Hrs., comida - 14:00 Hrs., y cena - 20:00 Hrs.

TABLA DE ACTIVIDADES

| Actividades   | Selec. | Lun.<br>1 | Mar.<br>2 | Mier.<br>3 | Jue.<br>4 | Vier.<br>5           | Sab.<br>6 | Dom.<br>7 | Lun.<br>8           | Mar.<br>9 | Mier.<br>10 | Jue.<br>11           | Vier.<br>12 | Sab.<br>13 | Dom.<br>14           |
|---|--------|-----------|-----------|------------|-----------|----------------------|-----------|-----------|---------------------|-----------|-------------|----------------------|-------------|------------|----------------------|
| Hist. clínica<br>Exámen físico                              | X      |           |           |            |           |                      |           |           |                     |           |             |                      |             |            | X                    |
| Signos vitales<br>c/3 Hrs.                                  | X      | X         | X         | X          | X         | X                    | X         | X         | X                   | X         | X           | X                    | X           | X          | X                    |
| Biometria hemática<br>Química sanguínea<br>07.50 Hrs.       | X      |           | I         |            | I         | II<br>y <sub>2</sub> | 3         | 4         | I<br>y <sub>5</sub> | 6         | 1           | II<br>y <sub>2</sub> | 3           | 4          | I<br>y <sub>II</sub> |
| Medicamento<br>08:00 Hrs.                                   |        |           | I         |            |           | II                   |           |           | I                   |           |             | II                   |             |            |                      |
| Niveles plasmáticos<br>7 ml. de sangre<br>(en frío) *       |        |           | I         | II         | I         | II                   |           |           | I                   | II        | I           | II                   |             |            |                      |
| Biometria hemática<br>Química sanguínea<br>07.50 y 09.50Hrs |        |           | I         |            |           | II                   |           |           | I                   |           |             | II                   |             |            |                      |
| EKG + 120 min.  | X      |           | I         |            |           | II                   |           |           | I                   |           |             | II                   |             |            |                      |
| Desayuno 10:00Hrs.<br>Comida 14:00Hrs.<br>Cena 20:00Hrs     |        | X         | X         | X          | X         | X                    | X         | X         | X                   | X         | X           | X                    | X           | X          | X                    |
| Labstix<br>06:00 Hrs.                                       | X      | X         | X         | X          | X         | X                    | X         | X         | X                   | X         | X           | X                    | X           | X          | X                    |

\* Basal - 08:00 Hrs. + 120' - 10:00 Hrs.  
 + 30' - 08:30 Hrs. + 180' - 11:00 Hrs.  
 + 60' - 09:00 Hrs.

Nota:  
 Ingreso - Lun.1  
 Alta - Dom.14



Los números romanos ( I,II ) se refieren a los dos grupos de tres individuos. Los arábigos ( 1 - 6 ) indican el número correspondiente a cada paciente, perteneciendo al grupo I los individuos 1, 2 y 3, y al grupo II los individuos 4, 5 y 6.

La administración del medicamento ( adenosina ) se realizó de acuerdo al siguiente esquema:

| Dosis ( mg ) | Día | Grupo |
|--------------|-----|-------|
| 100          | 2   | I     |
| 200          | 5   | II    |
| 400          | 8   | I     |
| 600          | 11  | II    |

Los días 3, 4, 5, 6, 7, 9, 10, 11, 12 y 13 se les administró placebo a los individuos del grupo I y los días 2, 3, 4, 6, 7, 8, 9, 10, 12 y 13 a los del grupo II.

Las actividades que se señalan en el esquema comprenden: historia clínica, examen físico, signos vitales ( pulso, tensión arterial, temperatura ), biometría hemática ( hemoglobina, hematrocito, globulos rojos, leucocitos, índices eritrocíticos y plaquetas), química sanguínea (proteínas totales, albúmina, fósforo inorgánico, colesterol, nitrógeno uréico,

ácido úrico, glucosa, bilirrubinas totales, fosfatasa alcalina, L D H ,  
T G O ) , Iabstix ( pH, proteínas, glucosa, cuerpos cetónicos, san-  
gre ), electrocardiograma, niveles plasmáticos ( A T P , A D P ,  
A M P , aceto acetato,  $\beta$ -hidroxibutirato ).

## MATERIAL Y METODOS

Fueron internados los voluntarios seleccionados, sometiéndose éstos al programa de actividades descrito.

Las muestras fisiológicas, fueron obtenidas en tubos vacutainer, colectando en uno sangre anticoagulada y en otro sangre sin anticoagulante para separar suero, para las determinaciones hematológicas y para química sanguínea, respectivamente. Los extractos perclóricos para la cuantificación de niveles plasmáticos, fueron preparados en el momento de haber obtenido la muestra de acuerdo al procedimiento descrito por Mellanby y Williamson ( 21 ).

Las determinaciones de ADP y AMP se llevaron a cabo mediante el método de Hans Adams, Jaworek, Gruber y Eergmeyer (22), los niveles de ATP según la técnica descrita por Lampreccht y Trautschold (23), en la determinación de cuerpos cetónicos se aplicaron los métodos de Mellanby y Williamson (24), las determinaciones hematológicas fueron realizadas mediante procesos automatizados en el Centro Automatizado de Análisis Clínicos de la Secretaría de Salubridad y Asistencia (C.A.D.A.C.), al igual que la química sanguínea.

En la preparación de los extractos perclóricos fué usada una centrífuga refrigerada MSE High Speed 18 y una centrífuga clínica BHG Rotho-Uni II. Las determinaciones espectrofotométricas fueron realizad

das en equipo Carl Zeiss (M4 Q3, PM QII, NA St 41), para las determinaciones hematológicas se usó un aparato Coulter Counter modelo S SR. El equipo autoanalizador multicanal Technicon SMA 12/60 fué empleado en la química sanguínea.

## RESULTADOS

A continuación se presentan los resultados obtenidos en las determinaciones plasmáticas, química sanguínea y análisis hematológico, tabulados en función de las dosis aplicadas.

Las observaciones realizadas en cuanto al examen físico, signos vitales, electrocardiograma y Labstix, fueron normales y no se presentó ningún efecto colateral indeseable.

Los niveles de ATP, ADP y AMP se expresan en mM/ml. de sangre y los de cuerpos cetónicos en nM/ml. de sangre. La concentración normal promedio de los nucleótidos de adenina es: 655 para ATP, 45 para ADP, 30 para AMP. Los valores normales de cuerpos cetónicos son: acetoacetato 18 - 78,  $\beta$ -hidroxibutirato 58 - 170.

Dosis: 100 mg

|                          |   | 0 min. | 30 min. | 60 min. | 120 min. | 180 min. |
|--------------------------|---|--------|---------|---------|----------|----------|
| ATP                      | 1 | 675.8  | 479.6   | 479.6   | 479.6    | 348.8    |
|                          | 2 | 436.0  | 697.6   | 850.2   | 479.6    | 327.0    |
|                          | 3 | 654.0  | 588.6   | 566.8   | 523.2    | 239.8    |
| ADP                      | 1 | 161.3  | 91.6    | 152.6   | 165.7    | 0        |
|                          | 2 | 109.0  | 152.6   | 309.5   | 143.9    | 4.36     |
|                          | 3 | 117.7  | 174.4   | 139.5   | 125.5    | 0        |
| AMP                      | 1 | 67.6   | 4.4     | 0       | 0        | 15.3     |
|                          | 2 | 30.5   | 2.2     | 0       | 0        | 30.5     |
|                          | 3 | 50.1   | 0       | 0       | 0        | 98.1     |
| Acetoacetato             | 1 | 20.9   | 0       | 62.7    | 47.0     | 67.9     |
|                          | 2 | 15.7   | 0       | 78.4    | 52.3     | 78.4     |
|                          | 3 | 52.3   | 0       | 94.1    | 52.3     | 52.3     |
| $\beta$ -hidroxibutirato | 1 | 0      | 83.6    | 135.0   | 78.4     | 31.4     |
|                          | 2 | 73.2   | 83.6    | 67.9    | 99.3     | 47.0     |
|                          | 3 | 20.9   | 0       | 47.0    | 86.2     | 94.0     |

Nota: unidades y valores normales en la pág. 22

Dosis: 200 mg.

|                          |   | 0 min. | 30 min. | 60 min. | 120 min. | 180 min. |
|--------------------------|---|--------|---------|---------|----------|----------|
| ATP                      | 4 | 1635.0 | 1089.5  | 850.2   | 675.8    | -        |
|                          | 5 | 1139.6 | 1220.8  | 501.4   | 610.4    | 457.8    |
|                          | 6 | 959.2  | 523.2   | 479.6   | 479.6    | 588.6    |
| ADP                      | 4 | 78.5   | 351.0   | 100.2   | 56.7     | 139.5    |
|                          | 5 | 65.9   | 287.8   | 139.5   | 0        | 143.8    |
|                          | 6 | 48.0   | 95.9    | 100.2   | 0        | 126.4    |
| AMP                      | 4 | 17.5   | 0       | 26.2    | 106.8    | 0        |
|                          | 5 | 10.9   | 21.8    | 30.5    | 91.6     | 0        |
|                          | 6 | 0      | 2.2     | 54.5    | 52.3     | 4.4      |
| Acetoacetato             | 4 | 62.7   | 36.6    | 0       | 0        | 5.2      |
|                          | 5 | 57.5   | 52.3    | 0       | 0        | 47.0     |
|                          | 6 | 99.3   | 41.8    | 0       | 0        | 0        |
| $\beta$ -hidroxibutirato | 4 | 0      | 15.7    | 94.8    | 88.8     | 0        |
|                          | 5 | 15.7   | 62.7    | 78.4    | 31.4     | 0        |
|                          | 6 | 15.7   | 41.8    | 67.9    | 52.3     | 31.4     |

Nota: unidades y valores normales en la pág. 22

## NIVELES PLASMATICOS

25

Dosis: 400 mg.

|                          |   | 0 min. | 30 min. | 60 min. | 120 min. | 180 min. |
|--------------------------|---|--------|---------|---------|----------|----------|
| ATP                      | 1 | 657.8  | 654.0   | 305.3   | 632.2    | 610.4    |
|                          | 2 | 654.0  | 763.0   | 501.4   | 566.8    | 523.2    |
|                          | 3 | 763.0  | 763.0   | 610.4   | 545.0    | 501.4    |
| ADP                      | 1 | 100.3  | 95.9    | 187.5   | 87.2     | 17.4     |
|                          | 2 | 135.2  | 91.6    | -       | 43.6     | 139.5    |
|                          | 3 | 91.6   | 148.2   | 165.6   | 30.5     | 143.8    |
| AMP                      | 1 | 26.2   | 23.3    | 17.4    | 50.1     | 54.8     |
|                          | 2 | 8.7    | 21.8    | 10.9    | 65.4     | 21.8     |
|                          | 3 | 91.6   | 4.4     | 0       | 69.7     | 13.1     |
| Acetoacetato             | 1 | 0      | 0       | 0       | 20.9     | 5.2      |
|                          | 2 | 0      | 5.2     | 0       | 0        | 0        |
|                          | 3 | 0      | 0       | 10.5    | 10.5     | 0        |
| $\beta$ -hidroxibutirato | 1 | 52.2   | 0       | 57.5    | 0        | 0        |
|                          | 2 | 26.1   | 26.1    | 83.6    | 57.5     | 0        |
|                          | 3 | 20.9   | 0       | 0       | 41.8     | 0        |

Nota: unidades y valores normales en la pág. 22



Dosis: 600 mg.

|                          |   | 0 min. | 30 min. | 60 min. | 120 min. | 180 min. |
|--------------------------|---|--------|---------|---------|----------|----------|
| ATP                      | 4 | 784.8  | 850.2   | 87.2    | 130.8    | 130.8    |
|                          | 5 | 959.2  | 741.2   | 784.8   | 218.0    | 65.4     |
|                          | 6 | 654.0  | 741.2   | 523.2   | 130.8    | 130.8    |
| ADP                      | 4 | 122.1  | 21.8    | 69.8    | 191.8    | 126.4    |
|                          | 5 | 117.7  | 26.2    | 95.9    | 156.9    | 109.0    |
|                          | 6 | 61.0   | 109.0   | 139.5   | 183.1    | 69.7     |
| AMP                      | 4 | 2.2    | 43.6    | 4.3     | 8.7      | 21.8     |
|                          | 5 | 6.5    | 61.0    | 13.1    | 8.7      | 24.0     |
|                          | 6 | 34.9   | 26.2    | 52.3    | 6.5      | 21.8     |
| Acetoacetato             | 4 | 15.7   | 0       | 0       | 0        | 20.9     |
|                          | 5 | 36.6   | 0       | 0       | 5.2      | 47.0     |
|                          | 6 | 104.5  | 14.6    | 0       | 0        | 57.5     |
| $\beta$ -hidroxibutirato | 4 | 62.7   | 41.8    | 0       | 0        | 36.7     |
|                          | 5 | 52.3   | 20.9    | 0       | 0        | 36.6     |
|                          | 6 | 94.0   | 5.2     | 0       | 0        | 10.5     |

Nota: unidades y valores normales en la pág. 22

## Control

|                          |  | 0 min. | 30 min. | 60 min. | 120 min. | 180 min. |
|--------------------------|--|--------|---------|---------|----------|----------|
| ATP                      |  | 654.0  | 806.0   | 414.2   | 828.4    | 763.0    |
|                          |  | 741.2  | 523.2   | 654.0   | 763.0    | 414.2    |
|                          |  | 741.2  | 566.8   | 632.2   | 697.6    | 654.0    |
| ADP                      |  | -      | 43.6    | 43.6    | 42.4     | 74.1     |
|                          |  | 109.0  | 8.7     | 52.3    | 30.5     | 34.9     |
|                          |  | 50.8   | 43.0    | 13.1    | 39.2     | 78.5     |
| AMP                      |  | 0      | 0       | 30.5    | 56.6     | 8.7      |
|                          |  | 0      | 15.2    | 39.2    | 63.2     | 6.5      |
|                          |  | 10.8   | 23.5    | 37.1    | 17.5     | 19.6     |
| Acetoacetato             |  | 78.4   | 10.5    | 41.8    | 104.5    | 15.7     |
|                          |  | 99.3   | 15.7    | 41.8    | 109.8    | 15.7     |
|                          |  | 99.3   | 5.2     | 31.4    | 94.0     | 52.3     |
| $\beta$ -hidroxibutirato |  | 5.2    | 36.6    | 88.8    | 125.4    | 57.5     |
|                          |  | 20.9   | 57.5    | 0       | 57.5     | 36.6     |
|                          |  | 0      | 0       | 41.8    | 10.5     | 78.4     |

Nota: unidades y valores normales en la pág. 22

Nota:

A - Antes del medicamento

B - 120 min. después del

Dosis: 100 mg.

medicamento

| Paciente                         | 1   | 1   | 2   | 2   | 3   | 3    |
|----------------------------------|-----|-----|-----|-----|-----|------|
|                                  | A   | B   | A   | B   | A   | B    |
| Proteínas Totales 6 - 8 g %      | 7.3 | 7.0 | 6.2 | 7.4 | 6.7 | 7.1  |
| Albúmina 3.5 - 5 g %             | 5.8 | 4.4 | 4.2 | 5.0 | 4.5 | 4.6  |
| Calcio 8.5 - 10.5 mg %           | 9.3 | 9.1 | 9.0 | 9.6 | 9.0 | 9.2  |
| Fósforo 2.5 - 4.5 mg %           | 4.1 | 3.3 | 5.1 | 4.0 | 3.0 | 2.9  |
| Colesterol 150 - 300 mg %        | 140 | 135 | 155 | 180 | 170 | 165  |
| BUN 10 - 20 - mg %               | 12  | 11  | 17  | 17  | 8.0 | 8.0  |
| Acido Úrico 2.5 - 8 mg %         | 4.9 | 5.6 | 7.2 | 7.8 | 5.4 | 5.7  |
| Glucosa 65 - 110 mg %            | 90  | 93  | 95  | 105 | 92  | 90   |
| Bilirrubina total 0.1 - 1 mg %   | 0.8 | 0.8 | 0.7 | 0.8 | 1.6 | 1.85 |
| Fosfatasa Alcalina 30 - 85 mU/ml | 60  | 60  | 75  | 73  | 87  | 90   |
| LDH 100 - 225 mU/ml.             | 155 | 160 | 145 | 170 | 160 | 160  |
| TGO 10 - 40 mU/ml.               | 15  | 20  | 15  | 20  | 21  | 25   |

Nota:

A - Antes del medicamento

E - 120 min. después del

Dosis: 200 mg.

medicamento

| Paciente                         | 4   | 4   | 5   | 5   | 6   | 6   |
|----------------------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
|                                  | A   | B   | A   | B   | A   | B   |
| Proteínas totales 6 - 8 g %      | 6,4 | 6,8 | 6,6 | 6,5 | 7,4 | 7,2 |
| Albúmina 3,5 - 5 g %             | 4,8 | 4,8 | 4,7 | 4,7 | 5,2 | 5,1 |
| Calcio 8,5 - 10,5 mg %           | 9,3 | 9,5 | 9,1 | 9,2 | 9,4 | 9,4 |
| Fósforo 2,5 - 4,5 mg %           | 4,8 | 4,6 | 5,3 | 4,2 | 3,2 | 3,6 |
| Colesterol 150 - 300 mg %        | 125 | 150 | 160 | 160 | 175 | 185 |
| E U N 10 - 20 - mg %             | 11  | 10  | 9,0 | 9,0 | 10  | 9,0 |
| Acido Úrico 2,5 - 8 mg %         | 6,3 | 6,9 | 5,1 | 5,7 | 4,8 | 5,3 |
| Glucosa 65 - 110 mg %            | 85  | 94  | 100 | 103 | 82  | 95  |
| Bilirrubina total 0,1 - 1 mg %   | 0,6 | 0,6 | 0,5 | 0,5 | 0,6 | 0,6 |
| Fosfatasa alcalina 30 - 85mU/ml. | 75  | 73  | 113 | 105 | 84  | 80  |
| LDH 100 - 225 m U / ml.          | 165 | 160 | 190 | 175 | 170 | 170 |
| TGO 10 - 40 m U / ml.            | 40  | 37  | 40  | 40  | 31  | 34  |

Nota:

A - Antes del medicamento

B - 120 min. después del

Dosis: 400 mg.

medicamento

| Paciente                        | 1   | 1   | 2   | 2    | 3   | 3   |
|---------------------------------|-----|-----|-----|------|-----|-----|
|                                 | A   | B   | A   | B    | A   | B   |
| Proteínas totales 6 - 8 g %     | 8.1 | 7.9 | 7.4 | 7.7  | 7.1 | 7.4 |
| Albúmina 3.5 - 5 g %            | 5.9 | 5.7 | 5.3 | 5.7  | 5.4 | 5.6 |
| Calcio 8.5 - 10.5 mg %          | 9.8 | 9.7 | 9.2 | 9.7  | 9.4 | 9.7 |
| Fósforo 2.5 - 4.5 mg %          | 4.1 | 3.3 | 5.0 | 3.8  | 3.6 | 2.6 |
| Colesterol 150 - 300 mg %       | 170 | 170 | 145 | 150  | 195 | 200 |
| BUN 10 - 20 - mg %              | 10  | 10  | 11  | 10.0 | 9.5 | 9.0 |
| Acido Úrico 2.5 - 8 mg %        | 4.5 | 6.1 | 6.5 | 7.8  | 6.8 | 7.9 |
| Glucosa 65 - 110 mg %           | 83  | 100 | 90  | 105  | 85  | 100 |
| Bilirrubina total 0.1 - 1 mg %  | 0.4 | 0.5 | 0.4 | 0.4  | 1.5 | 1.3 |
| Fosfatasa alcalina 30-85 mU/ml. | 70  | 69  | 80  | 80   | 86  | 94  |
| LDH 100 - 225 m U / ml.         | 160 | 150 | 165 | 160  | 185 | 145 |
| TGO 10 - 40 m U / ml.           | 23  | 22  | 20  | 22   | 21  | 19  |

Nota:

A - Antes del medicamento

B - 120 min. después del

Dosis: 600 mg.

medicamento

| Paciente                       | 4   | 4   | 5   | 5   | 6   | 6   |
|--------------------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
|                                | A   | B   | A   | B   | A   | B   |
| Proteínas Totales 6 - 8 g %    | 7.1 | 7.0 | 6.7 | 7.7 | 7.0 | 7.8 |
| Albúmina 3.5 - 5 g %           | 4.6 | 4.6 | 4.4 | 4.9 | 3.9 | 5.1 |
| Calcio 8.5 - 10.5 mg %         | 9.3 | 9.1 | 8.8 | 9.3 | 8.8 | 9.3 |
| Fósforo 2.5 - 4.5 mg %         | 4.9 | 4.6 | 5.3 | 4.7 | 3.9 | 3.7 |
| Colesterol 150 - 300 mg %      | 150 | 145 | 170 | 177 | 180 | 190 |
| BUN 10 - 20 - mg %             | 12  | 11  | 10  | 9   | 12  | 12  |
| Acido Úrico 2.5 - 8 mg %       | 5.8 | 5.8 | 5.5 | 6.6 | 5.4 | 6.2 |
| Glucosa 65 - 110 mg %          | 85  | 94  | 100 | 103 | 91  | 100 |
| Bilirrubina total 0.1 - 1 mg % | 0.5 | 0.5 | 0.5 | 0.5 | 0.4 | 0.5 |
| Fosfatasa Alcalina 30-85 mU/ml | 74  | 70  | 105 | 110 | 75  | 77  |
| LDH 100 - 225 m U / ml.        | 160 | 155 | 195 | 200 | 160 | 170 |
| TGO 10 - 40 m U / ml.          | 35  | 33  | 64  | 72  | 32  | 34  |

## QUÍMICA SANGUÍNEA

## Selección

| Paciente                       | 1   | 2   | 3    | 4    | 5   | 6    |
|--------------------------------|-----|-----|------|------|-----|------|
| Proteínas totales 6 - 8 g %    | 8.2 | 7.7 | 8.0  | 8.0  | 7.8 | 8.4  |
| Albumina 3.5 - 5 g %           | 6.0 | 5.7 | 6.0  | 6.2  | 5.5 | 5.8  |
| Calcio 8.5 - 10.5 mg %         | 9.8 | 9.4 | 10.0 | 10.3 | 9.8 | 10.5 |
| Fósforo 2.5 - 4.5 mg %         | 4.0 | 4.5 | 2.7  | 4.4  | 4.9 | 3.2  |
| Colesterol 150 - 300 mg %      | 130 | 154 | 164  | 142  | 150 | 195  |
| E U N 10 - 20 - mg %           | 12  | 15  | 7.5  | 13   | 13  | 12   |
| Acido Úrico 2.5 - 8 mg %       | 4.4 | 5.8 | 6.4  | 6.7  | 5.8 | 5.0  |
| Glucosa 65 - 110 mg %          | 90  | 92  | 87   | 87   | 95  | 77   |
| Bilirrubina total 0.1 - 1 mg % | 0.5 | 0.3 | 1.0  | 0.8  | 0.5 | 0.9  |
| Fosfatasa alcalina 30-85 mU/ml | 80  | 83  | 100  | 70   | 127 | 82   |
| L D H 100 - 225 m U / ml.      | 155 | 180 | 145  | 150  | 180 | 180  |
| T G O 10 - 40 m U / ml.        | 15  | 25  | 15   | 24   | 30  | 21   |

## QUÍMICA SANGUÍNEA

A i t a

| Paciente                       | 1   | 2   | 3   | 4   | 5   | 6   |
|--------------------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Proteínas totales 6 - 8 g %    | 7.2 | 7.0 | 6.7 | 6.5 | 7.1 | 7.3 |
| Albumina 3.5 - 5 g %           | 5.2 | 5.2 | 5.0 | 4.4 | 4.7 | 4.9 |
| Calcio 8.5 - 10.5 mg %         | 9.5 | 9.4 | 9.5 | 9.3 | 9.8 | 9.3 |
| Fósforo 2.5 - 4.5 mg %         | 4.4 | 4.8 | 4.6 | 4.7 | 5.0 | 3.4 |
| Colesterol 150 - 300 mg %      | 156 | 145 | 175 | 145 | 182 | 185 |
| B U N 10 - 20 - mg %           | 11  | 15  | 12  | 12  | 13  | 13  |
| Acido Urico 2.5 - 8 mg %       | 5.6 | 7.1 | 7.4 | 6.5 | 6.2 | 5.5 |
| Glucosa 65 - 110 mg %          | 98  | 105 | 100 | 91  | 105 | 100 |
| Bilirrubina total 0.1 - 1 mg%  | 0.5 | 0.4 | 1.0 | 0.6 | 0.6 | 0.6 |
| Fosfatasa alcalina 30-85 mU/ml | 59  | 75  | 82  | 66  | 104 | 73  |
| L D H 100 - 225 m U / ml.      | 133 | 188 | 135 | 135 | 200 | 175 |
| T G O 10 - 40 m U / ml.        | 25  | 25  | 17  | 31  | 134 | 30  |



## HEMATOLOGIA

Nota:

A - Antes del medicamento

B - 120 min. después del  
medicamento

Dosis: 100 mg.

| Paciente                                     | 1    | 1    | 2    | 2    | 3    | 3    |
|--|------|------|------|------|------|------|
|  | A    | B    | A    | B    | A    | B    |
| Leucocitos 5-10 ( $10^3 / \text{mm}^3$ )     | 9.4  | 8.7  | 7.9  | 7.1  | 5.5  | 5.1  |
| Hematocrito 40 - 50 %                        | 50.1 | 50.3 | 52.8 | 52.5 | 48   | 49   |
| Hemoglobina 14 - 18 g %                      | 17.4 | 17.4 | 17.9 | 18.1 | 16.8 | 17.0 |
| Eritrocitos 4.6-6.2 ( $10^6 / \text{mm}^3$ ) | 5.62 | 5.67 | 5.90 | 5.92 | 5.13 | 5.25 |
| M C V 82 - 92 $\mu^3$                        | 89   | 88   | 89   | 88   | 93   | 93   |
| M C H 27 - 31 $\mu\text{ug}$                 | 30.9 | 30.6 | 30.3 | 30.5 | 32.5 | 32.3 |
| M C H C 32 - 35 %                            | 35.1 | 35.0 | 34.2 | 34.9 | 35.3 | 35.1 |
| Plaquetas 150-600 ( $10^3 / \text{mm}^3$ )   | N    | N    | N    | N    | N    | N    |

## HEMATOLOGIA

Nota:

A - Antes del medicamento

B - 120 min. después del  
medicamento

Dosis: 200 mg.

| Paciente                                     | 4    | 4    | 5    | 5    | 6    | 6    |
|--|------|------|------|------|------|------|
|  | A    | B    | A    | B    | A    | B    |
| Leucocitos 5-10 ( $10^3 / \text{mm}^3$ )     | 5.6  | 4.8  | 7.4  | 6.0  | 5.9  | 5.5  |
| Hematocrito 40 - 50 %                        | 50.5 | 50.8 | 47.3 | 46.6 | 48.2 | 47.3 |
| Hemoglobina 14 - 18 g %                      | 17.3 | 17.5 | 16.2 | 15.7 | 16.6 | 16.3 |
| Eritrocitos 4.6-6.2 ( $10^6 / \text{mm}^3$ ) | 5.66 | 5.67 | 5.38 | 5.31 | 5.22 | 5.11 |
| M C V 82 - 92 $\mu^3$                        | 90   | 90   | 88   | 88   | 93   | 93   |
| M C H 27 - 31 $\mu\text{ug}$                 | 30.9 | 31.3 | 30.4 | 30.0 | 32.2 | 32.3 |
| M C H C 32 - 35 %                            | 31.4 | 34.4 | 34.2 | 33.8 | 34.5 | 34.4 |
| Plaquetas 150-600 ( $10^3 / \text{mm}^3$ )   | N    | N    | N    | N    | N    | N    |

## HEMATOLOGIA

Nota:

A - Antes del medicamento

B - 120 min. después del  
medicamento

Dosis: 400 mg.

| Pacientes *                                  | 1    | 1    | 2    | 2    | 3    | 3    |
|--|------|------|------|------|------|------|
|  | A    | B    | A    | B    | A    | B    |
| Leucositos 5-10 ( $10^3 / \text{mm}^3$ )     | 9.6  | 8.8  | 7.7  | 7.5  | 5.7  | 5.1  |
| Hematocrito 40 - 50 %                        | 49.4 | 48.9 | 49.6 | 48.2 | 47.5 | 46.4 |
| Hemoglobina 14 - 18 g %                      | 16.5 | 16.5 | 16.6 | 16.5 | 16.4 | 16.4 |
| Eritrocitos 4.6-6.2 ( $10^6 / \text{mm}^3$ ) | 5.55 | 5.51 | 5.65 | 5.58 | 5.11 | 5.03 |
| M C V 82 - 92 $\mu^3$                        | 89   | 89   | 88   | 87   | 93   | 93   |
| M C H 27 - 31 $\mu\text{ug}$                 | 30.1 | 30.4 | 29.8 | 30.1 | 32.5 | 33.1 |
| M C H C 32 - 36 %                            | 33.4 | 33.7 | 33.5 | 34.3 | 34.5 | 35.5 |
| Plaquetas 150-600 ( $10^3 / \text{mm}^3$ )   | N    | N    | N    | N    | N    | N    |

## HEMATOLOGIA

Nota:

A - Antes del medicamento

B - 120 min. después del  
medicamento

Dosis: 600 mg.

| Paciente                                     | 4    | 4    | 5    | 5    | 6    | 6    |
|--|------|------|------|------|------|------|
|  | A    | B    | A    | B    | A    | B    |
| Leucocitos 5-10 ( $10^3 / \text{mm}^3$ )     | 6.7  | 6.1  | 7.6  | 7.6  | 5.8  | 6.0  |
| Hematocrito 40 - 50 %                        | 51.7 | 52.7 | 47.9 | 47.6 | 48.0 | 48.7 |
| Hemoglobina 14 - 18 g %                      | 17.4 | 17.6 | 16.1 | 16.2 | 16.4 | 16.8 |
| Eritrocitos 4.6-6.2 ( $10^6 / \text{mm}^3$ ) | 5.65 | 5.76 | 5.31 | 5.26 | 5.08 | 5.16 |
| M C V 82 - 92 u                              | 90   | 90   | 89   | 89   | 93   | 93   |
| M C H 27 - 31 uug                            | 31.5 | 31.3 | 31.2 | 31.6 | 33.1 | 33.3 |
| M C H C 32 - 36 %                            | 35.3 | 35.0 | 35.3 | 35.7 | 35.8 | 36.1 |
| Plaquetas 150 - 600( $10^3 / \text{mm}^3$ )  | N    | N    | N    | N    | N    | N    |

## HEMATOLOGIA.

## Selección

| Paciente                                     | 1    | 2    | 3    | 4    | 5    | 6    |
|--|------|------|------|------|------|------|
| Leucocitos 5-10 ( $10^3 / \text{mm}^3$ )     | 9.6  | 8.5  | 7.5  | 6.1  | 7.2  | 6.1  |
| Hematocrito 40 - 50 %                        | 50.3 | 52.8 | 52.3 | 53.5 | 48.3 | 49.3 |
| Hemoglobina 14 - 18 g %                      | 16.7 | 17.2 | 17.6 | 18.0 | 16.1 | 17.1 |
| Eritrocitos 4.6-6.2 ( $10^6 / \text{mm}^3$ ) | 5.64 | 5.86 | 5.58 | 5.86 | 5.41 | 5.25 |
| M C V 82 - 92 $\mu^3$                        | 90   | 90   | 94   | 92   | 89   | 93   |
| M C H 27 - 31 $\mu\text{ug}$                 | 29.6 | 29.2 | 31.4 | 30.5 | 29.5 | 32.4 |
| M C H C 32 - 36 %                            | 33.0 | 32.4 | 33.4 | 33.4 | 33.1 | 35.0 |
| Plaquetas 150-600 ( $10^3 / \text{mm}^3$ )   | N    | N    | N    | N    | N    | N    |

## HEMATOLOGIA

A l t a

| Paciente                                     | 1    | 2    | 3    | 4    | 5    | 6    |
|--|------|------|------|------|------|------|
| Leucocitos 5-10 ( $10^3 / \text{mm}^3$ )     | 9.5  | 9.3  | 7.2  | 7.6  | 7.6  | 7.5  |
| Hematocrito 40 - 50 %                        | 51.8 | 52.8 | 50.7 | 53.6 | 50.6 | 51.7 |
| Hemoglobina 14 - 18 g %                      | 16.3 | 16.6 | 16.3 | 17.0 | 16.2 | 16.8 |
| Eritrocitos 4.6-6.2 ( $10^6 / \text{mm}^3$ ) | 5.42 | 5.54 | 5.01 | 5.48 | 5.21 | 5.13 |
| M C V 82 - 92 $\mu^3$                        | 94   | 94   | 100  | 96   | 96   | 99   |
| M C H 27 - 31 $\mu\text{g}$                  | 30.8 | 30.6 | 33.3 | 31.8 | 31.9 | 33.5 |
| M C H C 32 - 36 %                            | 32.9 | 32.9 | 33.6 | 33.2 | 33.5 | 34.0 |
| Plaquetas 150-600 ( $10^3 / \text{mm}^3$ )   | N    | N    | N    | N    | N    | N    |

## DISCUSION

De acuerdo a los resultados obtenidos, se puede observar que la adenosina no presenta efectos tóxicos. Las alteraciones encontradas en los niveles plasmáticos de los metabolitos estudiados pueden considerarse poco significativas, aunque llega a notarse una ligera disminución en la concentración de fósforo, en el intervalo de dos horas después de administrada la adenosina.

Se hizo mención en el presente trabajo a las variaciones que muestran los metabolitos plasmáticos relacionados con el nucleósido, en estudios efectuados en ratas.

Los resultados obtenidos en humanos no muestran cambios significativos, lo cual indica que quizás las dosis empleadas no fueron considerables para estimular el metabolismo de las purinas, lo cual se refleja en dichos resultados. En realidad las dosis administradas fueron dieciseis veces menores que las que se emplean habitualmente en estudios en ratas. No obstante debido a que ésta es la primera ocasión que se aplica el nucleósido a humanos, era necesario por medidas de seguridad y control usar dosis bajas, para evitar así la presencia de efectos adversos serios.

Habiendo concluído esta fase I satisfactoriamente, queda la posibilidad

dad de aplicar dosis mayores y repetidas en una siguiente fase del proyecto, buscando la manifestación de los efectos reportados en los trabajos relacionados con el mismo y que preceden a este estudio. Si no llegaran a presentarse efectos indeseados, se podrá proceder a la aplicación del medicamento en casos agudos de daño hepático.

Se sugiere para trabajos posteriores la determinación plasmática de adenosina, para estudiar su capacidad de absorción y establecer una curva dosis-respuesta del medicamento. Sería conveniente cuantificar monofosfato de inosina para detectar que cantidad de adenosina es desaminada y convertida posteriormente a IMP. Para ello, la administración de adenosina marcada podría ser de gran ayuda, buscando incluso las marcas en los productos de su catabolismo.

Con los datos reportados y las observaciones hechas, queda establecido que la adenosina puede ser administrada en individuos sanos sin presentar efectos tóxicos ni malestar alguno a dosis bajas. Las dosis usadas fueron de 2 a 14 mg/Kg de peso.



## BIBLIOGRAFIA

- 1.- V. Shultz and J.M. Lowenstein. Purine Nucleotide Cycle. Jour. Biol. Chem. 251, 485, 1976.
- 2.- N. Pfrogner. Adenosine Deaminase from Calf Spleen. (Chemical and Enzymological Properties). Biochem. Biophys. 119, 147, 1967.
- 3.- B. Setlow and J.M. Lowenstein. Adenylate Deaminase. (Purification and Some Regulatory Properties of the Enzyme from Calf Brain). Jour. Biol. Chem. 242, 607, 1967.
- 4.- U.A.S. al-Khalidi and T.H. Chaglassian. The Species Distribution of Xanthine Oxidase. J. Biochem. 97, 318, 1965.
- 5.- M.S. Liu and H. Feinberg. Incorporation of Adenosine-8-C and Inosine-8-C into Rabbit Heart Adenine Nucleotides. Am. Jour. Phys. 220, 1242, 1971.
- 6.- R.P. Agarwal and R.E. Parks, Jr. A Possible Association between

the Nucleoside Transport System of Human Erythrocytes and Adenosine Deaminase. *Biochem. Pharmacol.* 24, 547, 1975.

- 7.- R.E. Parks, Jr. and P.R. Brown. Incorporation of Nucleosides into the Nucleotide Pools of Human Erythrocytes. Adenosine and its Analogs. *Biochem.* 12, 3294, 1973.
- 8.- C.H.M.M. and T.L. Oei. *Adv. Expt. Med. Biol.* 41A, 223, 1974.
- 9.- B.A. Lowy, B. Ramont and I.M. London. "The Biosynthesis of Adenosine Triphosphate and Guanosine Triphosphate in the Rabbit Erythrocyte in Vivo and in Vitro. *Jour. Biol. Chem.* 235, 2920, 1960.
- 10.- L.G. Lajtha and J.R. Vane. *Nature (London)*, 182, 191, 1958.
- 11.- R. Whittam. The High Permeability of Human Red Cells to adenine and Hypoxanthine and their Ribosides. *Jour. Physiol.* 154, 614, 1960.
- 12.- Hardwick, D.F., *Intermediary Metabolism of the liver*, Ed. H.

Brown y D.F. Hardwick, Charles C. Thomas, 1973, pp 96.

- 13.- V. Chagoya, R. Briones y E. Piña. Inhibition by Adenosine of the Cortisol-induced Liver Glycogen Accumulation in Adrenalectomized rats. *Biochemical Pharmacol.* 20, 2535, 1971.
- 14.- V. Chagoya y E. Piña. Adenosine, a Glucogenic and Lipogenic Compound. *F E B S Letters.* 19, 331, 1972.
- 15.- V. Chagoya de Sánchez, A. Brunner y E. Piña. In Vivo Modification of the Energy Charge in the Liver Cell. *Biochem and Biophys. Res. Comm.* 46, 1441, 1972.
- 16.- V. Chagoya de Sánchez, A. Brunner, M.E. Sánchez, C. López y E. Piña. Utilization of Adenosine as a Tool in Studies on the Regulation of Liver Glycogen Biosynthesis. *Arch. Biochem. Biophys.* 160, 145, 1974.
- 17.- V. Chagoya de Sánchez, P. Alvarez Grau, B. Jimenez, R. Villalobos y E. Piña. Regulation of Fatty Acid Oxidation by Adenosine at the Level of its Extramitochondrial Activation. *Biochem.*

- Biophys. Res. Comm. 76,804, 1977.
- 18.- J.A. Ontk. and D.E. Zilversmit . Proc. Soc. Exptl. Biol. Med. 121, 319, 1966.
- 19.- Lehninger Albert L. Bioquímica, Ediciones Omega, S.A., 1972 , pp 603 - 614.
- 20.- Harold A. Harper. Manual de Química Fisiológica. Ed. El Manual Moderno, S.A. 1976, pp 426 - 437.
- 21.- J. Mellanby and D.H. Williamson. En H.U. Bergmeyer, Methods of Enzymatic Analysis, Academic Press, New York, 1974, pp 1841.
- 22.- D.Jaworek, W.Gruber, H.Bergmeyer. En H.U. Bergmeyer, Methods of Enzymatic Analysis, Academic Press, New York, 1974, pp 2127.
- 23.- W.Lampreccht and I. Trautschold. En H.U. Bergmeyer, Methods of Enzymatic Analysis, Academic Press. New York, 1974, pp 2101.
- 24.- J.Mellanby and D.H. Williamson . En H.U. Bergmeyer, Methods of Enzymatic Analysis, Academic Press. New York, 1974, pp 475, 1840.

- 25.- A. Bernard et al. Action of ethyl-alcohol on the liver: glycogenolysis and Steatosis. *Ann. Biol. Clin.* 23, 1129, 1965.
- 26.- Samson Wright. *Fisiología Aplicada*. Ed. Manuel Merín y Cía., Barcelona, 1955, pp 726 - 738, 754 - 765.
- 27.- Thompson R.H.S., King E.J., *Biochemical Disorders in Human Disease*. Academic Press Inc. New York, pp 708.