

R 14.319

T E S I S D O C T O R A L

" ESTUDIOS SOBRE LA LACTACIDEMIA Y SU SIGNI-
FICACION CLINICA "

Por:

Blas Gil Extremera

Biblioteca Universitaria
Facultad de Medicina
GRANADA

Sala 616.152.11 (040)

Estante Gil

Número Tesis 14.319



GRANADA

SEPTIEMBRE 1973

2008447
21651905

El presente trabajo ha sido realizado en la Cátedra de Patología y Clínica Médicas II del Prof. Dr. D. Arsacio - Peña Yañez y en el laboratorio del Centro de Investigaciones Médicas (Prof. - Dr. D. Rafael J. Mora Lara) de la Facultad de Medicina de la Universidad de Granada, durante los cursos académicos - 1970-71, 1971-72, 1972-73.

Granada a 4 de Septiembre 1973

R. 16.319



T E S I S D O C T O R A L

" ESTUDIOS SOBRE LA LACTACIDEMIA Y SU SIGNIFICACION CLINICA "

Por:

Blas Gil Extremera



Biblioteca Universitaria
Facultad de Medicina
GRANADA

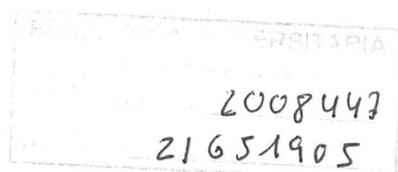
Sala 6/6-152-11 (042)

Estante Gil

Número Tesis n.º 90

GRANADA

SEPTIEMBRE 1973



El presente trabajo ha sido realizado en la Cátedra de Patología y Clínica Médicas II del Prof. Dr. D. Arsacio - Peña Yañez y en el laboratorio del Centro de Investigaciones Médicas (Prof. - Dr. D. Rafael J. Mora Lara) de la Facultad de Medicina de la Universidad de Granada, durante los cursos académicos - 1970-71, 1971-72, 1972-73.

Granada a 4 de Septiembre 1973



DON ARSACIO PEÑA YAÑEZ, CATEDRATICO NUMERARIO DE PATOLOGIA Y CLINICA MEDICAS Y DON JOSE RICG IRLES, PROFESOR ADJUNTO NUMERARIO DE PATOLOGIA Y CLINICA MEDICAS DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE GRANADA.

C E R T I F I C A N:

Que Don Blas Gil Extremera adscrito a mi Servicio de la Cátedra de Patología y Clínica Médicas, como Profesor Ayudante de clases prácticas, ha realizado personalmente el trabajo de investigación de la tesis doctoral: "ESTUDIOS SOBRE LA LACTACIDEMIA Y SU SIGNIFICACION CLINICA"; que ha concluído con todo aprovechamiento; habiendo los que suscriben revisado el presente trabajo y estando conformes para su presentación.

Granada a 4 de Septiembre de 1973

Arsacio Peña Yañez

Jose Ricg Irles

DON RAFAEL JOSE MORA LARA, PROFESOR DE INVESTIGACION
Y JEFE DEL LABORATORIO DEL CENTRO DE INVESTIGACIONES
MEDICAS DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE GRANADA.

C E R T I F I C O:

Que Don Blas Gil Extremera
ha trabajado bajo nuestra dirección, habiendo
obtenido el material de los Servicios de la -
Cátedra de Patología y Clínica Médicas II y
habiendo realizado en este centro el presente
trabajo. Revisada la presente tesis doctoral
estamos conformes para su presentación.

Granada a 4 de Septiembre 1973



DEDICATORIA:

A mi padre

Quiero expresar en primer lugar mi agradecimiento más sincero a mi querido y admirado maestro Prof. Dr. Arsacio Peña Yañez, por sus innumerables enseñanzas, así como por la confianza que en mí ha depositado para la realización del presente trabajo.

No puedo olvidar mi agradecimiento entrañable al Prof. Dr. Rico Irles que con tanto cariño y entusiasmo ha colaborado en éste mi primer fruto de investigación.

Asimismo, expreso mi agradecimiento al Prof. Dr. Rafael J. Mora Lara y Dr. J. Núñez Carril por sus orientaciones y consejos inestimables a lo largo de estos años de trabajo.

Mi reconocimiento, también, hacia los compañeros de la clínica de Patología Médica II, Hermana, enfermeras, señoritas laborantes del Centro de Investigaciones Médicas, enfermos de este Hospital Clínico y estudiantes de Medicina de nuestra Facultad, que con todo desinterés me brindaron su ayuda.

Quiero agradecer asimismo a través de estas líneas la ayuda que he recibido del Consejo Superior de Investigaciones Científicas, al concederme una beca para formación de personal investigador y que ha sido motivo de esta tesis doctoral.

Por último, gracias a todos aquellos que de una u otra forma han colaborado a la realización de este trabajo de investigación.

.....

I N D I C E

	<u>Pags.</u>
I. INTRODUCCION.....	1
1) Bioquímica y metabolismo del ácido láctico.....	2
2) Fisiopatología del ácido láctico. Hiperlactacidemias. Concepto de aci dosis láctica.....	9
3) Etiopatogenia de la acidosis lácti- ca e hiperlactacidemias.....	12
4) Clínica y tratamiento de la acidosis láctica.....	40
II. PROPOSITO DE ESTE TRABAJO.....	43
III. MATERIAL Y METODOS.....	47
IV. RESULTADOS:	
1) Valores de lactacidemia obtenidos en sujetos aparentemente sanos.....	63

2)	Niveles de lactacidemia obtenidos en las siguientes entidades clínicas:	
	A) Comas de índole diversa.....	71
	B) Diabetes mellitus.....	86
	C) Afecciones neoplásicas.....	89
	D) Afecciones respiratorias y cardíacas.....	91
	E) Afecciones hepáticas.....	94
	F) Etilismo agudo.....	103

V. CURVAS DE LACTACIDEMIA Y SINTOMATOLOGIA EN SUJETOS SANOS SOMETIDOS A PRUEBAS DE SOBRECARGA:

1)	Resultados en sujetos sanos sometidos a sobrecarga oral con alcohol etílico (Prueba A).....	109
2)	Resultados en sujetos sanos sometidos a sobrecarga oral con fenformina más alcohol etílico (Prueba B)...	159
3)	Comparación global de las pruebas A y B.....	191
4)	Estudio especial de las pruebas A y B en sujetos que se sometieron a ambas.....	201

5) Estudio de otros extremos en las pruebas de sobrecarga (tipos de curvas de lactacidemia, relación con antecedentes alcohólicos, - etc).....	220
VI. DISCUSION.....	234
VII. CONCLUSIONES.....	252
VIII. BIBLIOGRAFIA.....	255

1) REPRODUCCION Y DESARROLLO DEL CARIÓTIPO

197- 11/1/1971

El estudio de la reproducción y desarrollo del cariótipo en el ser humano (2n = 46) se ha realizado en los últimos años por técnicas de cultivo in vitro y de análisis de los cromosomas en la interfase y en metafase. En la interfase se encuentra además en la fibra de cromatina el material genético por fermentación de los carbohidratos, en las mitocondrias, virus, etc., en células de tejido conectivo, de la corteza suprarrenal y de otros tejidos. Cuando operamos con células humanas con respecto a la reproducción de la interfase, podemos encontrar diferentes tipos de productores de los cromosomas interfásicos. El tejido conectivo es el que produce los cromosomas interfásicos más numerosos y variados. El tejido conectivo es el que produce los cromosomas interfásicos más numerosos y variados. El tejido conectivo es el que produce los cromosomas interfásicos más numerosos y variados.

I.- INTRODUCCION.

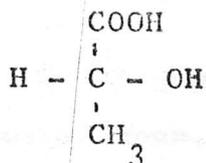
1) BIOQUIMICA Y METABOLISMO DEL ACIDO LACTICO.

1º.- Bioquímica.

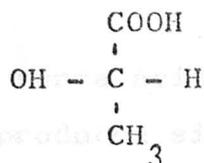
El ácido láctico o ácido alfa-hidropropiónico, de fórmula $\text{CH}_3 - \text{CHOH} - \text{COOH}$, (pm= 90,08), fué descubierto en 1780 por Scheele, en la leche agria y de aquí tomó su nombre (72). Se encuentra además en la hierba verde, en el jugo gástrico (por fermentación de los carbohidratos), en los músculos, visceras, etc.; no existe en cambio, en la leche fresca o solo en ligeros indicios. Cuando aparece en la leche se debe a un proceso de descomposición de la lactosa, provocado por diferentes bacterias productoras de lactacidasas (*Bacillus acidilactici*). El ácido láctico que se forma, motiva el cuajado de la leche, al liberar del caseinato cálcico (soluble en agua y existente en la leche normal) la caseína que es insoluble en agua (72, 178).

También otros carbohidratos originan ácido láctico por mecanismos de fermentación bacteriana similares a la arriba indicada. Así se explica su presencia en las hierbas verdes, hortalizas, quesos, etc. (178).

En cuanto a las propiedades químicas del ácido láctico, podemos decir, que contiene en su molécula un átomo de carbono asimétrico, en el que se fijan 4 grupos distintos. Puede presentarse en 2 configuraciones ópticamente activas:



D(-) láctico



L(+) láctico

La forma L(+) láctico, el llamado ácido sarcoláctico (del griego sarkos = carne) es el que se encuentra en los tejidos orgánicos, en la sangre, músculos y orina del hombre (178).

Se trata de un líquido siruposo, transparente, incoloro o débilmente amarillo, casi inodoro, de sabor ácido puro, muy higroscópico, soluble en agua, alcohol y éter en todas las proporciones. Contiene alrededor del 90 % de ácido total, de los que un 72 % se halla en forma de ácido libre. Arde con llama débilmente luminosa (72).

En el organismo se presentan procesos de glicolisis anaerobia, es decir, obtención de energía a partir de los hidratos de carbono, sin el concurso de O_2 , en los cuales el producto final es el ácido láctico (111, 122, 178).

En los microorganismos se desarrollan muchas formas de fermentación. La más importante es la fermentación alcohólica en la que una molécula de glucosa da lugar a 2 moléculas de alcohol etílico más 2 de anhídrido carbónico:



En el jugo gástrico se forma ácido láctico durante fermentaciones, que solo se producen si apenas hay ácido clorhídrico libre. (82, 178).

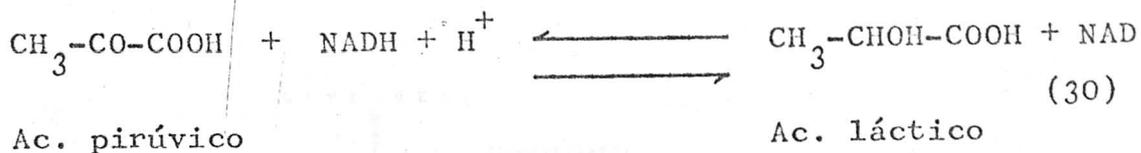
2º Metabolismo.

En los tejidos humanos el ácido láctico proviene esencialmente de la degradación de los hidratos de carbono, siendo el producto final de la oxidación anaerobia de los mismos, y se forma por la reducción del ácido pirúvico - $(\text{CH}_3\text{-CO-COOH})$, bajo la influencia de la lactato deshidrogenasa (LDH) y en presencia de NADH-H^+ (dinucleótido adenina nicotinamida reducido) (85, 111), (ver figura 1).

El ácido láctico formado difunde a través de la membrana plasmática hacia el espacio extracelular. Cuando las células musculares de los animales superiores actúan de manera anaerobia, en esfuerzos muy intensos, el lactato escapa de las células citadas a la sangre en cantidades grandes. Siendo transformado en glucógeno hepático durante el reposo y recuperación (33, 106, 122). La fatiga de las fibras musculares se debe en parte a su acidificación (111, 124).

El paso de pirúvico a láctico se hace en forma de reacción reversible, gracias a la presencia de un dador de hidrógeno: el dinucleótido adenina nicotinamida reducido (NADH_2) y en presencia de un enzima: la deshidrogenasa láctica (111, 122, 133).

La reacción es la siguiente:

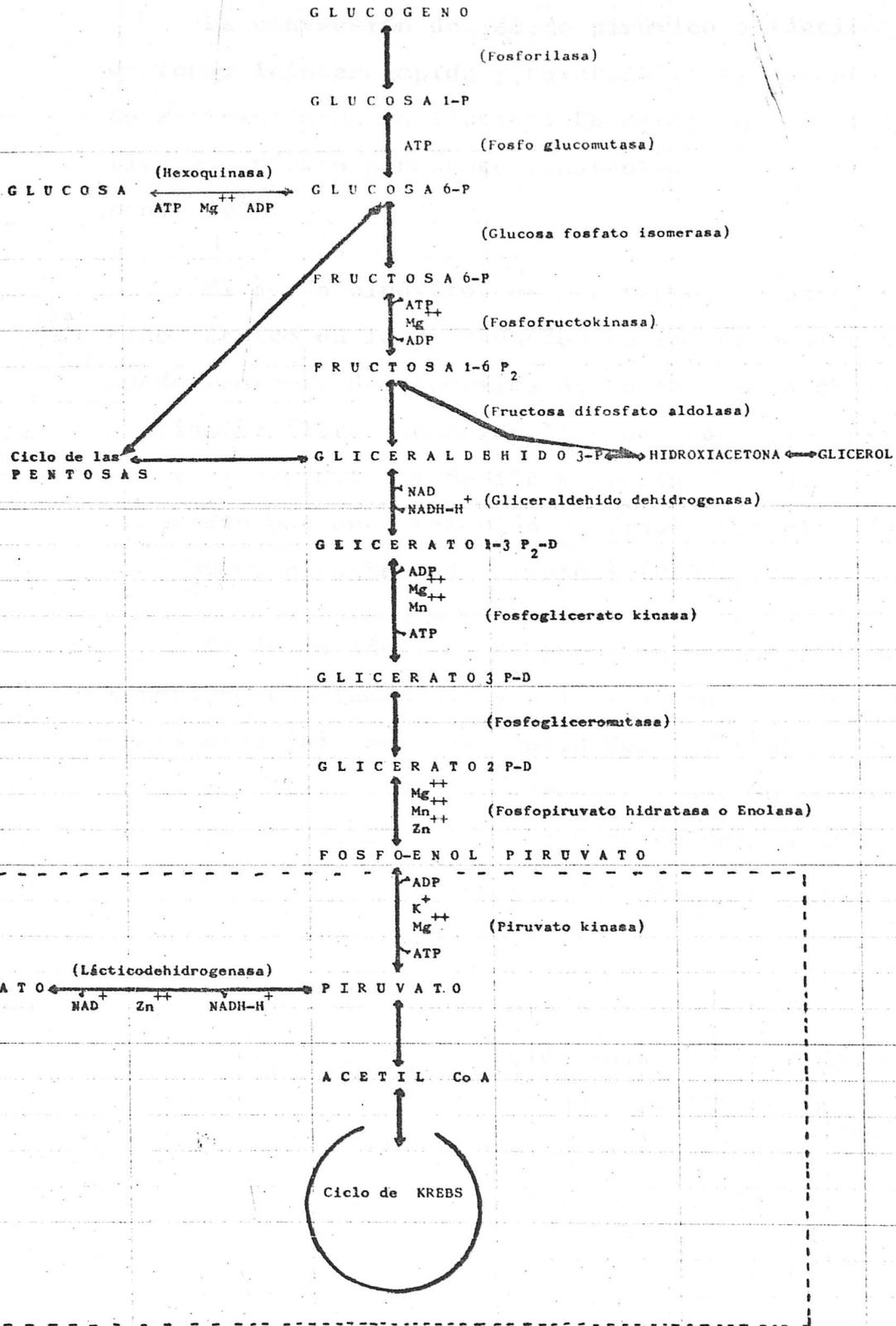


Reajustando la ecuación según la ley de acción de masas, dá esta expresión:

$$\text{Lactato} = \text{Piruvato} \times K \frac{(\text{NADH}_2)}{(\text{NAD})}$$

De lo que se deduce por tanto, que la concentración de lactato depende de dos variables, a saber: la concentración de piruvato y la constancia de la fracción NADH_2/NAD (dinucleótido adenina nicotinamida reducido / dinucleótido adenina nicotinamida oxidado), las cuales dependen a su vez del relativo estado de oxidación de los tejidos (92, 108). Por ello, si la razón NADH_2/NAD se mantiene constante, cualquier modificación en la concentración de lactato tiene que deberse a una modificación en la concentración de piruvato; y además, cualquier modificación que se presente debe ser lineal, es decir, que la razón lactato/piruvato debe permanecer constante. A la inversa, si la concentración de piruvato permanece estable, cualquier modificación de la concentración de lactato debe ser reflejo de una modificación del cociente NADH_2/NAD (Debry, 44)

Así como el ácido pirúvico puede ser introducido en el ciclo de Krebs y ser utilizado en otros procesos metabólicos, dando como producto terminal el $\text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O}$; el ácido láctico, no puede ser utilizado (salvo por el hígado, que puede sintetizar glucógeno con él) (33, 85, 122); y en menor cuantía por el miocardio. Ambas vísceras son los 2 "depuradores" conocidos de



EL ACIDO LACTICO EN EL CICLO DE LOS HIDRATOS DE CARBONO. (Gerhard Michael).

FIGURA Nº 1

ácido láctico del organismo.

La conversión del ácido pirúvico a láctico se hace de forma ininterrumpida y reversible: si aumenta el pirúvico se transforma en láctico. Es decir, que la relación láctico a pirúvico permanece constante, como dijimos anteriormente (92).

El ácido pirúvico, es por tanto, un paso previo al ácido láctico en la degradación de los carbohidratos. También puede provenir del coenzima A, en presencia de pirofosfato de tiamina (TPP), de ácido lipoico (factor de oxidación del pirúvico o P.O.F.) y de ión magnesio (Mg^{++}). El hidrógeno producido por esta reacción es fijado por el NAD^+ (nucleótido adenina nicotinamida oxidado) (Debry, 44).

El ácido láctico, es pues, un metabolito que se está generando continuamente y a la vez consumiendo, pero que no se elimina (al menos en cantidades apreciables) ni por la orina ni por otras vías de excreción (85). Su acúmulo patológico derivará, en último extremo de un desequilibrio entre el ritmo de producción y el de consumo, a favor del primero (40, 133).

Resulta de interés recordar aquí, que en clínica las modificaciones de la relación $NADH_2/NAD$ ocurren raramente y en cambio lo que sí tiene significación es la relación lactato / piruvato, cociente que en circunstancias normales es alrededor de 10 (61, 97, 133, 141).

En circunstancias patológicas puede producirse un aumento de lactato que vaya acompañado de aumento de piruvato; o bien, un aumento del lactato acompañado de valores normales o débilmente elevados del piruvato, en cuyo caso el cociente

L/P es mayor de 10 (61, 97, 133, 141). Esta situación es la que Huckabee (92, 98) designa como "exceso de lactato" que puede ser calculada de la siguiente forma:

$$(XL) = (Ln - Lo) - (Pn - Po) (Lo/Po)$$

donde

XL = exceso de lactato

Ln = lactato en el momento n

Lo = lactato normal

Pn = piruvato en el momento n

Po = piruvato normal.

Este concepto de "exceso de lactato" ha sido muy debatido (1, 135). Para Huckabee (92, 98) tiene un valor pronóstico indudable, ya que precisamente los casos que presentan un exceso de lactato manifiesto, son los de evolución más desfavorable.

Para otros autores no es precisa la determinación del piruvato y lactato simultáneamente (1, 135). Sería suficiente la determinación de la lactacidemia en un momento determinado, para averiguar si existe una hiperlactacidemia auténtica (con acidosis compensada o nó). Por esta razón (mayor sencillez y menor número de determinaciones) nosotros nos hemos atenido a este último criterio. Mencionamos únicamente el concepto anterior para exponer otras opiniones de autores que se han ocupado del mismo problema.

2) FISIOPATOLOGIA DEL ACIDO LACTICO. HIPERLACTACIDEMIAS.
CONCEPTO DE ACIDOSIS LACTICA.

En el sujeto normal los valores de lactacidemia en sangre venosa se mantienen dentro de unos márgenes bastante estrictos (entre 6 y 16 mg. por 100 ml. de sangre venosa no estasiada) (90,110). Los aumentos de estas cifras dependen de numerosas circunstancias, bien fisiológicas (ejercicio físico, contracción muscular, hipoxias transitorias; o bien patológicas (hepatopatías, fenómenos de hipoxia tisular permanente y múltiples factores que veremos más adelante) (1, 5, 6, 8, 10, 12, 13, 30, 165, 166).

Puesto que el ácido láctico es un ácido "fuerte" que puede producir por sí mismo descensos ostensibles en el pH sanguíneo, la elevación de los niveles de lactacidemia por encima de los valores normales, presumiblemente pueden conducir a situaciones patológicas con las correspondientes repercusiones clínicas en el individuo. (40, 133).

Ya en 1923 Barr, Himwich y Green (8) comprobaron hiperlactacidemias en individuos sometidos a ejercicio físico intenso. Clausen (30), reconoció poco después hiperlactacidemia con acidosis subsiguiente en un grupo de niños afectados de colapso circulatorio en estadios finales de deshidratación provocada por diarreas. Esto llevó por vez primera a la introducción del concepto de "acidosis láctica". Resulta curioso recordar como a pesar de esta observación, 7 años más tarde fué introducida la terapéutica con lactatos en el tratamiento de la acidosis metabólica, proceder que aún persiste en la actualidad a pesar de haberse comprobado ampliamente que la hiperlactacidemia puede -

ser una de las causas productoras de acidosis metabólica (91, 133).

Desde 1923 con aquellas primeras observaciones, y hasta nuestros días, se ha venido aludiendo a la hiperlactacidemia como factor concausal en diversas situaciones de acidosis (55), 56). Pero ha sido sobre todo desde 1.958 cuando los trabajos de Huckabee (92, 93, 94) establecieron en forma precisa el concepto de "acidosis láctica", descrita bien como una entidad clínica autónoma (la llamada acidosis láctica espontánea) o bien acompañando a otras situaciones patológicas previas tales como hepatopatías, diabetes mellitus, leucemias, intoxicación etílica, curas de adelgazamiento, tratamientos prolongados con antidiabéticos orales (fenformina) etc. Este concepto de acidosis láctica es más complejo que el de la hiperlactacidemia. La acidosis láctica se describe como un aumento de los niveles de ácido láctico sérico, acompañado de descenso del pH del medio interno a consecuencia del acúmulo del ácido láctico en el espacio extracelular (48, 97, 98, 99, 101, 164).

Ahora bien, este descenso del pH puede quedar compensado o enmascarado por los mecanismos tampón del medio interno, bicarbonato, CO_2 etc. por cuyo motivo podemos encontrarnos en la clínica con cuadros de acidosis láctica latente que cursen con hiperlactacidemia pero no vayan acompañados del descenso del pH. Por este motivo la acidosis láctica puede ser definida, según los que se han preocupado de este problema con arreglo a uno de estos dos criterios:

1) Como una entidad clínica de etiología conocida o no, compuesta de una constelación de signos y síntomas asociados a una concentración elevada de ácido láctico en sangre por encima de 20 mg % y a una disminución del pH sanguíneo por debajo de 7,37 (98, 99, 101). O bien

2) Como una entidad bioquímica, consistente simplemente en un aumento del ácido láctico sérico con o sin disminución del pH concomitante (181, 183, 193).

En la práctica y por las razones anteriores se vienen utilizando indistintamente los términos de acidosis láctica y de hiperlactacidemia, lo que explica la diversidad en la terminología utilizada por unos y otros. Nosotros hablaremos únicamente de hiperlactacidemia cuando nos refiramos a los resultados propios; en primer lugar porque nuestro estudio se ha encaminado exclusivamente a la determinación de los niveles de ácido láctico en sangre venosa y en segundo lugar porque aunque quepa la posibilidad de que algunos casos tuvieran una tendencia a la acidosis metabólica, ésta puede quedar enmascarada por los otros mecanismos compensadores.

De todas formas creemos de sumo interés hacer una revisión sobre el concepto actual y las causas de acidosis láctica lo que haremos en las líneas siguientes:

Es interesante resaltar que frente a estas situaciones de hiperlactacidemia no se hayan descrito ni reconocido cuadros debidos a una hipolactacidemia.

3) ETIOPATOGENIA DE LA ACIDOSIS LACTICA E HIPERLACTACIDEMIAS.

El término de hiperlactacidemia expresa únicamente un aumento de lactato sanguíneo independientemente del pH. Algunas situaciones clínicas pueden elevar la concentración de ácido láctico sérico pero no producen acidosis (infusiones de glucosa o de bicarbonato, estados de hiperventilación, etc entre otros) (86, 87, 92).

Dada la importancia conceptual de lo que se ha definido como acidosis láctica, creemos del mayor interés pasar a distinguir las distintas circunstancias por las que se puede llegar a esta situación:

1) Acidosis láctica. FISIOLÓGICA.-

Hasta ahora se reconoce la acidosis láctica producida por el ejercicio físico, que dá lugar a un déficit pasajero de oxígeno a nivel tisular (93). Existen observaciones rigurosas en este sentido que son las más antiguas, en las que se revela una elevación de la lactacidemia en el organismo (8, 184, 193).

La contracción muscular voluntaria en sujetos en decúbito supino, simulando las posiciones en que se encuentran ciertos pacientes hospitalizados y sometidos a inmovilización, también producen aumentos de la lactacidemia de 2 a 3 mEq por l. (18 a 27 mg. %). por encima de la cifra normal. (19, 55, 97).

2) Acidosis láctica. PATOLÓGICA.-

En este apartado se han encontrado numerosas causas productoras de hiperlactacidemia con o sin repercusión demostrable sobre el pH sanguíneo. Se

distinguen los siguientes tipos de acidosis láctica de origen patológico:

A) Primitiva o idiopática.— Los estudios de Huckabee (98) y Tranquada (181, 183) principalmente han logrado revelar un cuadro singular que denominan como "acidosis láctica espontánea" en la cual habría hiperlactacidemia y aumento demostrable de la acidez sanguínea, o nó; de presentación súbita y sin causa desencadenante reconocida (170).

El síndrome de acidosis láctica espontánea se ha presentado acompañando a una gran variedad de estados infecciosos o inflamatorios subyacentes, entre ellos: pielonefritis aguda, peritonitis aguda, pancreatitis aguda, endocarditis lenta y poliomielitis (17, 18, 22, 97, 118, 166). También se ha identificado este síndrome en pacientes con enfermedades no infecciosas; tales como hemorragias digestivas, infarto de miocardio, y en el postoperatorio de diversas enfermedades (84, 101, 138, 139, 140, 142, 144, 181, 183). Además, se ha descrito una acidosis inexplicable en dos niños pequeños afectados de encefalitis necrotizante y en un niño mongoloide, que al parecer, tenía un defecto congénito del metabolismo del lactato (74, 77, 102).

En la actualidad se han descrito numerosos casos de acidosis láctica espontánea primitiva o idiopática. En cada uno de ellos, la acidosis láctica se presentó en el transcurso de la hospitalización por una de las enfermedades citadas anteriormente.

Para explicar la patogenia de la hiperlactacidemia con acidosis subsiguiente que se presenta en estos enfermos se ha pensado en la posibilidad de que hubiera una deficiencia cong

nita o adquirida de determinados sistemas enzimáticos: isoenzimas tisulares de la láctico deshidrogenasa, sistemas enzimáticos encargados de la oxidación del NADH_2 . Recordemos en fin que los hidrogeniones juegan un papel importante en la metabolización del ácido láctico ya que el NADH_2 que actúa como coenzima de la láctico deshidrogenasa necesita oxidarse (paso a NAD) para que el pirúvico pase a ácido láctico.

Hiperlactacidemia congénita.- Además de la "acidosis láctica transitoria del recién nacido", que es atribuible a una disminución temporal de la capacidad para oxidar el ácido láctico (citado por 40), se han descrito otros dos tipos de acidosis láctica congénita: 1) una forma de acidosis que aparece en niños prematuros. Piensan que la acidosis se deba a la acidificación de la leche. Sin embargo, algunos autores han comprobado esta acidosis en niños que no reciben leche (74). Y 2) otra forma crónica progresiva, que se acompaña de obesidad, retraso mental, hipotonía muscular y convulsiones (77, 83, 102).

En la primera forma, comprobaron que los hematíes de estos pacientes, producían ácido láctico en exceso. En la forma crónica han observado junto a un trastorno del metabolismo de alfa-cetoglutarato, un defecto en la utilización de los ácido láctico y pirúvico cuya causa última no lograron objetivar - (83, 102).

En los últimos años se ha descrito algún caso aislado de hiperlactacidemia crónica idiopática en niños y adultos con escasa sintomatología en su vida habitual (falta de rendimiento para el trabajo, fatigabilidad fácil, cansancio precoz tras ejercicio físico, etc.) en los cuales se puede desencadenar un estado de coma acidótico si concurren determinadas circunstan

cias desencadenantes (ingestión excesiva de alcohol, ejercicio físico intenso o ambos factores asociados). En estas situaciones los valores de lactacidemia inicial que ya estaban elevados subieron a niveles hasta 10 veces por encima del valor basal. La investigación de lactacidemia y de sobrecarga con alcohol etílico en familiares de estos pacientes han mostrado asimismo hiperlactacidemias que aumentaban tras la ingestión del alcohol y ejercicio físico en algunos antecesores de estos enfermos. Por este motivo se sospecha que en estos casos de hiperlactacidemia crónica del adulto nos encontramos ante un defecto metabólico hereditario, si bien desconocemos hasta el momento cuales puedan ser los mecanismos de transmisión de esta tara así como el mecanismo íntimo por el cual este fenómeno tiene lugar. Todas las investigaciones metabólicas, enzimáticas, hematológicas, anatomopatológicas (biopsia de hígado, biopsia muscular) efectuadas en todos los casos investigados hasta ahora fueron normales, (77, 83, 177), (ver tabla núm. 1).

Únicamente en determinaciones repetidas se ha podido comprobar la existencia de una hiperuricemia así como un aumento de algunos aminoácidos en sangre, principalmente la alanina (66, 125).

B) Acidosis láctica secundaria.— Se ha reconocido como un fenómeno metabólico secundario a los siguientes cuadros nosológicos:

I. Afecciones circulatorias.— La aparición de una acidosis láctica en el shock cardiogénico, hemorrágico o séptico

TABLA Nº 1

ACIDOSIS LACTICA CRONICA. Revisión de 11 casos de la literatura
médica. (Según Sussman y cols, 1977)

Observación	Edad al hacer el diagnóstico	Sexo	Signos neurológicos
Sussman	28 años	H	Normal
Van Wijngaarden (1967)	4 años	V	Retraso mental. Miopatía proximal.
Haworth (1967)	3 meses 1 mes	V V	Convulsiones, hipotonía. Retraso mental.
Worsley (1965)	17 meses 19 meses	V V	Convulsiones. Ataxia. Retraso mental.
Erickson (1965)	1 mes 17 meses	V H	Retraso mental. Hipotonía
Israel (1964)	11 meses 9 meses	H H	Retraso mental. Hipotonía.
Hartmann (1962)	5 meses	H	Mongoloide. Retraso mental.

está ampliamente reconocida (18, 22, 118, 119, 139, 140). Se considera que en estas circunstancias el acúmulo de ácido láctico proviene de su aumento en los tejidos, ya que en la hipoxia aumenta la glicolisis anaerobia. Sin embargo, hay que advertir que en situaciones experimentales, para conseguir una acidosis láctica es preciso reducir la presión de oxígeno a valores muy inferiores a los encontrados en clínica humana (Huckabee, 93, 94). Como ya hemos señalado, no existe paralelismo entre la hiperlactacidemia y la disminución de la tensión de oxígeno en la sangre. De todas formas, esto no es inconveniente para aceptar este mecanismo, ya que no es necesario que exista una correspondencia estrecha entre las tensiones de oxígeno en sangre y los tejidos (61, 100).

La acidosis láctica ocurre al principio del shock circulatorio periférico, e incluso, puede preceder a las primeras manifestaciones clínicas del mismo. Peretz y col. (139, 140) determinaron que las concentraciones de lactato arterial en el transcurso de las tres primeras horas del shock y encontraron aumentos leves o moderados de ácido láctico en sangre. Tranquada (181) describió 58 casos de hipotensión con insuficiencia circulatoria por diversas enfermedades: infarto agudo de miocardio, embolia pulmonar, sepsis por gram negativos, pancreatitis, etc. De ellos solo sobrevivieron 6. Posteriormente este mismo autor describe 46 casos de los cuales fallecieron 7 (183). Los valores de lactacidemia se encontraron entre 7 mEq/l (63 mg %) y 35,8 mEq/l (322,2 mg %) en todo este grupo.

Experimentalmente las concentraciones de lactato suelen ser más bajas en el shock séptico que en el shock hemorrágico

que curse con una deficiencia de oxígeno similar, lo que hace pensar que el efecto citotóxico directo de las endotoxinas alteran la capacidad celular para producir ácido láctico. Sin embargo, en la clínica, los valores medios de lactato suelen ser similares tanto en un caso como en otro. (22, 140, 145).

Los niveles de lactacidemia se han empleado por algunos investigadores (Peretz y col, 22, 140), como signo pronóstico del shock. Este autor ha supuesto que los pacientes que tenía cifras de lactacidemia inferiores a 4,3 mEq/l. (38,7 mg%), presentaban una supervivencia del 100 %. Los que tenían concentraciones de 4,4 a 8,0 mEq/l. (80,1 mg%), solo un 15% de supervivencia. Utilizando el "lactato en exceso", en lugar del lactato total en sangre, Broder y Weil (22, 145), hallaron una correlación similar: las concentraciones de "lactato en exceso" inferiores a 1 mEq/l. daban una supervivencia del 82 %; las de 1 a 2 mEq/l. daban un 60 %; las de 2 a 4 mEq/l. (18 a 36 mg %) una supervivencia del 26 %, y las superiores a 4 mEq/l. (36 mg %), daban una supervivencia del 11 %. En otra serie de pacientes, en un total de 32, que presentaban unas concentraciones de lactato superiores a 7 mEq/l., dieron una mortalidad del 90 % (183).

Mac Lean y col. (118) indican que en el caso especial del shock séptico, el pronóstico es mucho peor en los pacientes con shock, hiperlactacidemia y pH descendidos, que en aquellos con shock, hiperlactacidemia y pH normal o alcalino (debido a la frecuente aparición de hiperventilación en las *sis gram negativas*). Frente a esta suposición, Blair y col (17) hallaron que una concentración de lactato superior a -

3 mEq/l. (27 mg %), con respecto a lo normal, indicaba generalmente un resultado fatal, independiente del pH resultante.

En un cortocircuito cardiopulmonar, se presentan generalmente concentraciones aumentadas de lactato y una leve acidosis debido a la poca fuerza de perfusión sanguínea. (citado por 133). Cuando se emplea la hipotermia durante el cortocircuito cardiopulmonar, se pueden presentar nuevos aumentos de la concentración de lactato sanguíneo. Esto ha sido atribuido a diferencias de temperatura durante el proceso de enfriamiento, entre los tejidos centrales y los periféricos, con un enfriamiento más rápido del hígado y la consiguiente incapacidad de absorber el lactato producido periféricamente (40).

Hay una observación de Phillipson y Sproule (147) sobre acidosis láctica en el curso de una trombosis arterial. Estos autores observaron un paciente con trombosis de la arteria humeral derecha y apuntan la posibilidad de que sea atribuible el cuadro de acidosis láctica que presentó, a la hiperproducción de ácido láctico en el brazo isquémico. Sin embargo, no se pudo confirmar de manera rotunda esta hipótesis ya que el paciente posteriormente desarrolló un cuadro de shock de evolución letal.

En la necropsia se encontró un infarto intestinal amplio lo que pone en duda la posibilidad etiopatogénica citada en primer lugar (147).

II. Afecciones respiratorias.- Insuficiencia respiratoria crónica.- Las situaciones de privación de O_2 , que se observan en clínica, especialmente las enfermedades obstructi

vas crónicas, no originan acidosis láctica. (61, 100), Así, Eldridge (61) en un grupo de enfermos que padecían una insuficiencia respiratoria grave con intensa hipoxemia arterial - (pO_2 de 22 a 26) no encontró aumento de ácido láctico sérico. Supone este autor que esta situación es debida a la poliglobulia y vasodilatación compensadoras con aumento de la perfusión a nivel capilar (94).

En las situaciones de hipoxemia aguda, tanto en el hombre como en el animal de experimentación (1) se puede encontrar una elevación de la lactacidemia moderada. En voluntarios se han hecho pruebas que consistían en respirar oxígeno a bajas presiones y no se presentó aumento del lactato hasta que la presión parcial de oxígeno (pO_2) en la sangre arterial bajó de 26 a 32 mm de Hg. (Saturación de oxígeno del 60 al 74 %) (94).

Si se previene la hipocapnia de la hiperventilación resultante de la hipoxia, (por la adición de CO_2) no se presenta aumento del láctico hasta que la presión de oxígeno sea inferior a 35 mm de Hg. (57, 58, 94).

Por tanto, desde el punto de vista práctico solamente existirán situaciones de acidosis láctica por hipoxemia en los casos agudos extremos, como pudiera ser el "status asmaticus" o las exacerbaciones agudas de las enfermedades broncopulmonares obstructivas (133).

Hiperventilación.- La hiperventilación produce constantemente una elevación de la concentración del lactato sanguíneo (16, 53, 92, 97, 130, 142, 150). Esta elevación es leve (1,2 a 3 mEq/l) (10,8 mg %) a 27 mg %) en los pacientes hiperventilados bajo anestesia durante períodos de una a cuatro ho-

ras, en contraste con los aumentos bastante marcados que pueden ocurrir en la hiperventilación patológica prolongada. (53, 97). (ver figura n^o 2).

La demostración en perros, efectuada por Eichenholz (59) de una alcalosis respiratoria progresando hacia una acidosis láctica, plantea la cuestión de si este fenómeno puede ocurrir en la clínica. Huckabee (97) describió 6 pacientes con hiperventilación patológica que presentaban unas concentraciones de lactato de 10 a 22 mEq/l. (90 a 198 mg%), pero ninguno era acidótico (pH de 7,47 a 7,61). Dossetor y col. (53) describieron a dos pacientes con hiperventilación prolongada debida a una encefalopatía de Wernicke y a una lesión del tronco cerebral que tenía elevadas concentraciones de lactato, pero ninguno de ellos llegó a ser acidótico. Oliva (133) menciona un paciente con un linfoma generalizado y a dos más con leucemia que presentaron una hiperventilación sostenida durante períodos de 4 a 10 días. Los tres presentaban una hiperlactacidemia importante (de 10 a 13 mEq/l), pero la alcalosis (pH de 7,51 a 7,56) persistió en todos los casos. En varios estudios de individuos sanos y pacientes sometidos a hiperventilación prolongada no se observó ninguna tendencia hacia la acidosis: (Mühlhausen, Eichenholz y Blumental, 58, 59). Sin embargo, describieron a dos pacientes afectados de hepatopatías que pasaron de una alcalosis respiratoria a una acidosis metabólica en períodos de 4 a 9 días; en ambos casos, los datos son demasiado escasos para poder decir que no había otras causas de acidosis láctica. Basándose en los conocimientos actuales, parece que no hay ejemplos clínicos bien documentados de alcalosis respiratoria que progresen hacia una acidosis láctica (53, 92, 97).

III.- Afecciones metabólicas.-

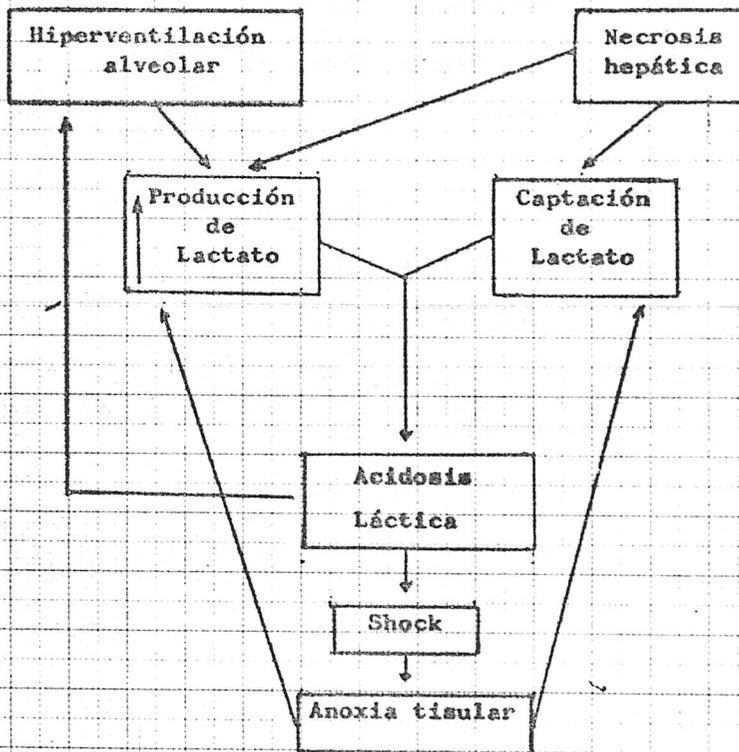
Hepatopatías.- Se

ha encontrado con cierta frecuencia cuadros de acidosis láctica en pacientes portadores de hepatopatías difusas graves (10, 59, 181), y ello parece deberse a la insuficiencia funcional del hígado para "depurar" el ácido láctico del medio interno (40). Esta insuficiencia hepática es conocida desde hace años, e incluso, ha sido propuesta una prueba funcional basada en su comprobación (31, 143, 169, 205).

Peretz y col. han demostrado en numerosos trabajos (141, 142, 144), la coexistencia de lesión hepática orgánica (necrosis centrolobulillar, cirrosis hepática) con niveles de hiperlactacidemia muy considerables. Los casos aportados por estos autores fallecieron en una situación de acidosis láctica con shock hipovolémico en la fase terminal de estos enfermos.

Estos autores insisten en que, el gran trastorno funcional de la víscera hepática subsiguiente a su lesión orgánica jugaría un papel muy importante en la producción de esta acidosis láctica y en definitiva en el desenlace fatal de estos enfermos. Otros autores han insistido también sobre este hecho (15, 31, 153, 161, 168).

Ayuno prolongado en obesos.- Cubberley y Schüller (35, 165) han comunicado un caso de acidosis láctica mortal, en una paciente obesa sometida a ayuno prolongado para tratamiento de su obesidad. La paciente pesaba 180 Kg y sometida a dos semanas de ayuno absoluto. En este tiempo adelgazó 25 Kg. entrando en situación de coma, respiración de Kussmaul,



Origen de la acidosis láctica idiopática, según Perret y colaboradores. (142).

El proceso se inicia por la hiperventilación alveolar o la insuficiencia hepática. La acidosis resultante y también el shock secundario incrementan a su vez el acúmulo de ácido láctico.

FIGURA Nº 2

hiperlactacidemia de 179 mg % y muerte.

Glucogenosis.- En la glucogenosis tipo I (enfermedad de Von Gierke), existe en el hígado una incapacidad para liberar glucosa, debida a un déficit del enzima glucosa-6-fosfatasa. Esto acarrea un incremento de la degradación de la glucosa dentro de este órgano y en consecuencia un aumento en la producción de ácido láctico sérico (133).

Diabetes mellitus.- La aparición de acidosis láctica en enfermos con diabetes mellitus ha sido estudiada por numerosos investigadores; (6, 28, 29, 37, 38, 40, 42, 43, 44, 47, 48, 51, 101, 107, 166, 183), si bien en un principio el cuadro acidótico no se pensó fuese de origen hiperlactacidémico. En algunas ocasiones este aumento del ácido láctico sanguíneo ha sido tan severo que ha provocado un estado comatoso por acidosis metabólica (38, 48, 101, 183).

Daughaday, Lipicky y Rasinski (38) comprobaron la responsabilidad del ácido láctico en la producción de la acidosis no cetósica, en tres pacientes diabéticos, sin insuficiencia circulatoria si bien en uno de ellos había antecedentes etílicos. Posteriormente se han descrito otros casos de hiperlactacidemia y/o acidosis láctica asociados a la diabetes (4, 6, 37, 42, 43, 44, 47, 101, 147, 166, 183, 193).

En el paciente diabético, algunos datos muestran la existencia de un defecto en la metabolización del piruvato, que consiste en una inhibición en la oxidación del mismo, con elevación de las concentraciones en sangre y en orina, y por ello, una disminución de la tolerancia a la infusión intravenosa de una sobrecarga de piruvato (64, 78).

En los pacientes diabéticos compensados se ha encontrado una concentración normal de lactato sanguíneo (4, 34, 44, 47, 97). Sin embargo, se ha visto que durante el estado de cetosis, el diabético presenta una ligera disminución de la tolerancia al lactato administrado por vía exógena. Por ello se piensa que el paciente diabético en estado de cetosis, se haya más predispuesto a padecer una acidosis láctica. La experiencia clínica hasta la fecha ha dado resultados variables en este sentido, si bien el número de enfermos estudiados ha sido relativamente escaso (38, 42, 44, 97).

Hasta ahora es difícil decir si los ejemplos clínicos de acidosis láctica en los pacientes diabéticos, deben clasificarse separada o conjuntamente por la acidosis láctica "idiopática". Tranquada y col. (183) al parecer creyeron que la diabetes era coincidente y no en relación directa con la acidosis láctica concomitante. De sus 14 pacientes con acidosis láctica "idiopática" 8 eran diabéticos.

Comas de índole diversa.— Indiquemos en fin, que se han encontrado valores de hiperláctacidemia leve o moderada en sujetos con afecciones graves, en estado comatoso tales como accidentes cerebrovasculares y neurológicos en general (63).

IV.— Hemopatías.—

Anemia.— La anemia no suele dar aumentos de la lactacidemia, a menos que sea muy intensa (70). Huckabee (97) refiere 5 pacientes con anemia severa y concentraciones normales de ácido láctico sanguíneo.

La patogenia de esta acidosis láctica por anemia es la intensa reducción del aporte de oxígeno a los tejidos, lo que conlleva un aumento de la oxidación anaerobia (183).

Leucosis aguda.- En algunas leucemias agudas se han visto cuadros de acidosis láctica, que han llegado a cifras de 25 mEq/l. (225 mg %), con exceso del cociente L/P del 67 al 83 % (161).

Mieloma.- También se ha descrito acidosis láctica en esta entidad clínica, si bien en la mayor parte de estos enfermos, tal trastorno metabólico se presentó en el curso de complicaciones graves de la enfermedad (estados de shock, edema agudo de pulmón o infecciones) que cursan con hipoxemia. No obstante hay algunos casos de intensa acidosis láctica sin hipoxemia que justificara esta situación metabólica (97, 98, 183).

Linfoma de Burkitt.- Se ha descrito un paciente afecto de linfoma de Burkitt, que presentaba un aumento de la concentración de lactato en sangre y en los líquidos pleural y peritoneal. Los autores aportaron pruebas de que las células linfoblásticas en los derrames producían "lactato en exceso", a causa de un aumento de la glicolisis anaerobia (citado por 133).

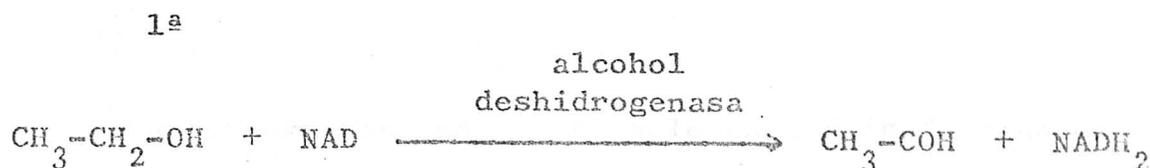
V.- Causas tóxicas y medicamentosas.-

Etanol.- El efecto del etanol o alcohol etílico ($\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-OH}$), sobre el equilibrio ácido-base, se conoce desde 1.898, cuando Thomas observó una ligera acidosis a consecuencia de la ingestión de alcohol (citado por 133). En 1.933 Himwich y cols. (88), demostraron en el perro y en el hombre, que la acidosis estaba relacionada con un aumento del ácido láctico en sangre. Posteriormente se han comprobado concentraciones elevadas de ácido láctico en los tejidos de animales sometidos previamente

a sobrecarga con alcohol etílico (189), en sujetos con etilismo agudo y también en individuos tanto alcohólicos crónicos como sanos, sometidos accidentalmente a sobrecarga con etanol (69, 103, 104, 112, 113, 159, 177).

El alcohol es metabolizado en el hígado en su mayor parte (alrededor del 90-95 %) (132). Su degradación se produce gracias al enzima alcohol deshidrogenasa (ADH), que se encuentra casi en su totalidad en la víscera hepática (3) (véase figura número 3).

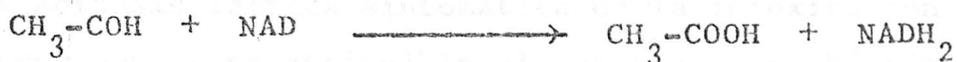
Esquemáticamente podemos decir que las transformaciones que sufre el etanol en el medio interno se realizan en tres fases:



El alcohol pasa a acetaldehído, verificándose la reacción mediante el enzima alcohol deshidrogenasa (ADH), en presencia de otro elemento aceptor de hidrógeno (nucleótido adenina nicotinamida oxidado) o (NAD). Al oxidarse él etanol pasa a aldehído acético y el coenzima NAD a su forma reducida o NADH₂ (3, 80, 132).

Este NADH₂ pasa después nuevamente a su forma primitiva, NAD, por la acción de la lácticodeshidrogenasa, aprovechando estos hidrogeniones para transformar el ácido pirúvico en ácido láctico interfiriendo en este punto el metabolismo de los hidratos de carbono.

2ª



Consiste en la oxidación del acetaldehído a ácido acético, actuando de catalizador otro enzima, la acetaldehído deshidrogenasa, también en presencia de NAD, cuya reoxidación vuelve a interferir el metabolismo hidrocarbonado (132). Este ácido acético reacciona instantáneamente con los sistemas tampón del organismo formando diversos acetatos.

Las fases primera y segunda son exclusivas de la célula hepática.

3ª.

La tercera fase no ocurre solo en el hígado sino en otros órganos (tejido muscular principalmente). Los acetatos son destruidos, quizás en el ciclo de Krebs, transformándose finalmente el alcohol ingerido en CO_2 y H_2O (69, 112, 113, 204).

Las reacciones precedentes tienen lugar en la porción extramitocondrial del citoplasma. El NADH_2 formado debe reoxidarse por el sistema mitocondrial flavoproteína-citocromo, el cual es relativamente impermeable al NADH_2 citoplasmático (116). El sistema extramitocondrial piruvato-lactato proporciona una vía alternativa de reoxidación del NADH_2 y al parecer se utiliza para disponer del exceso de NADH_2 , producido durante la oxidación del etanol. Esto conlleva una elevación del cociente L/P, debido tanto a un aumento de la concentración de lactato como a una disminución de la de pi-

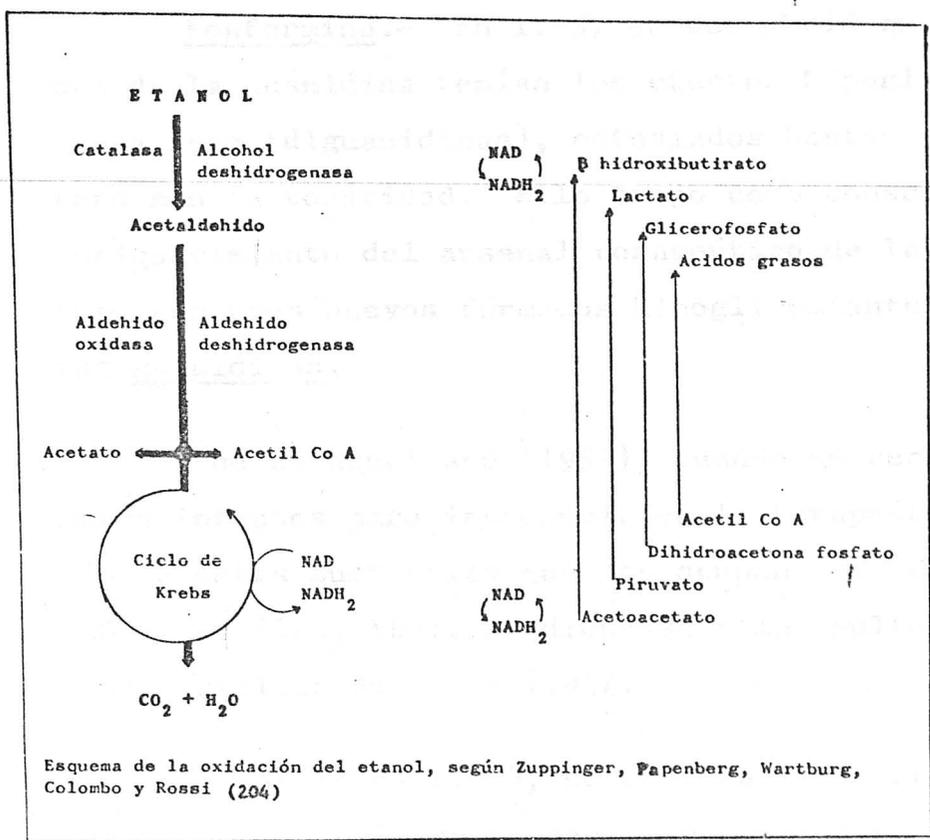
ruvato. También ocurre un aumento análogo en el cociente mitocondrial beta-hidroxibutirato/acetato (113, 204).

La acidosis láctica sintomática de la intoxicación etílica parece por tanto atribuible al aumento en el hígado de NADH_2 , resultado de la degradación del alcohol a acetaldehído y en último extremo a acetato (Arki y Freinkel, 3). En consecuencia, el hígado no puede transformar el lactato en piruvato, paso previo tanto para introducirle en el ciclo de Krebs como para transformarle en glucosa (31, 40, 143, 162).

Oliva (133) informa haber visto un solo caso de acidosis láctica moderadamente intensa atribuible a intoxicación etílica. Inicialmente el enfermo tenía una concentración venosa de bicarbonato de 4 mEq/l. y una concentración de alcohol en sangre de 210 mg % ml., mientras estaba en la fase de intoxicación aguda. Durante las 8 horas siguientes la concentración de bicarbonato aumentó a 12 mEq/l., sin que se hiciera ningún tratamiento específico. La concentración de alcohol en sangre era entonces de 80 mg %, la de lactato de 10 mEq/l., (90 mg %) y el pH arterial de 7,20. En este momento se le administró 220 mEq/l. de bicarbonato sódico durante un período de 12 horas con un pH resultante de 7,48. No pudo identificar ninguna otra causa de acidosis láctica.

La acidosis láctica asociada a la intoxicación por el alcohol es generalmente de breve duración, aunque se han observado concentraciones de lactato ligeramente elevadas 4 días después de la intoxicación etílica aguda (88). El tratamiento con bicarbonato suele ser innecesario, ya que el pH arterial se mantiene habitualmente por encima de 7,25. Hay que esperar el restablecimiento espontáneo, ya que la concentración de

alcohol va deshidratando y el lactato se metaboliza paralelamente.
 El metabolismo de una sobrecarga de lactato aparece después de la ingestión de alcohol, que también puede alterar el pH. Por tanto, la aparición de acidosis metabólica puede tener otros orígenes que no son necesariamente el exceso de alcohol, como puede suceder en el caso de la insuficiencia renal (27).



Esquema de la oxidación del etanol, según Zuppinger, Papenberg, Wartburg, Colombo y Rossi (204)

FIGURA Nº 3

alcohol va declinando y el lactato se metaboliza paralelamente.

El aclaramiento de una sobrecarga de lactato sanguíneo después de la ingestión de etanol, está sensiblemente alterada (38). Por tanto, la aparición simultánea de acidosis láctica, debida a otro origen en una persona que recientemente haya ingerido alcohol puede producir un cuadro clínico más grave (177).

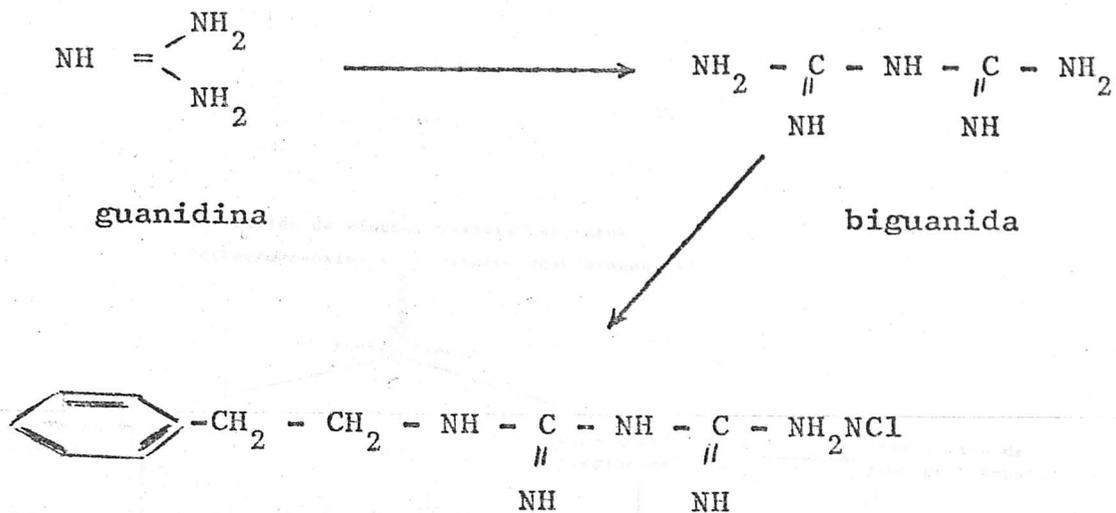
Fenformina.— En 1.957 se descubrió que algunos derivados de la guanidina tenían los efectos hipoglicemiantes de las sintalinas (diguandinas), estudiados bastantes años antes, pero sin su toxicidad. Ello trajo como consecuencia, el enriquecimiento del arsenal terapéutico de la diabetes mellitus, con unos nuevos fármacos hipoglicemiantes por vía oral: las guanidinas.

Fué en aquel año (1957), cuando se realizaron los primeros intentos para introducir en la terapéutica antidiabética a estas sustancias que nos ocupan, por Ungar, Freedman y Shapiro (185, 186), añadiéndose a las sulfonilureas, que se venían utilizando desde 1.954.

A partir de 1.958, se emplean sistemáticamente las biguanidas en clínica humana, por Pomeranze, Fusy y Mouratoff (152), y posteriormente se han establecido las indicaciones precisas en su empleo (5, 9, 11, 20, 21, 34, 50, 64, 121).

Hasta la fecha se han empleado en clínica, 3 sustancias del grupo de las biguanidinas: la dimetil-biguanida (metformina), la fenil-etil-biguanida (fenformina) y la N-butil-biguanida (butformina) (9, 45, 121, 128, 155).

La fórmula química de la sustancia que nos ocupa, es la siguiente:



Clorhidrato de N1 fenil-etil-biguanida (fenformina)

El mecanismo de acción antidiabética de la fenformina, no es aún bien conocido, pese a las numerosísimas investigaciones llevadas a cabo hasta la fecha (11, 24, 25, 26, 49, 65, 109, 114, 120, 121, 131, 155, 168, 171, 172, 174, 179, 185, 187, 198, 200, 201). Sí sabemos que difiere de las sulfonilureas (tolbutamida, clorpropamida, glibenclamida, tolazamida, acetohexamida) (20, 21, 156).

Las biguanidas activas son antidiabéticos (o mejor - antihiper glucemiantes) y no hipoglucemiantes, ya que no suelen producir hipoglucemia en personas sanas no diabéticas (26, 155). Otros autores (75, 179, 200) encuentran hipoglucemias con escasa frecuencia en sujetos sanos que reciben fenformina.

Como decimos en líneas anteriores las biguanidas tienen un mecanismo de actuación que permanece en gran parte en el misterio. Debemos considerar, no obstante, dos hechos primordiales:

1) Las biguanidas tienen una acción totalmente diferente a la insulina por una parte. Por otra es también distinta de la acción insulino estimulante de las sulfonilureas (2). De ello se deduce, al menos teóricamente, que pueden asociarse a estas sustancias para producir un mayor exceso hipoglucémico (24, 25, 26, 49, 120, 155, 156, 157).

2) Aunque ciertamente emparentadas, las tres biguanidas (metformina, fenformina y butformina) no tienen desde el punto de vista metabólico, una acción y un destino rigurosamente idénticos (20, 121, 171, 172, 173, 174, 175, 188, 195).

Experimentalmente se ha visto que la fenformina marcada con C^{14} (estudios en el ratón), aumenta su concentración en el hígado y se elimina por los riñones y por las heces bajo la forma de un metabolito y su glucurónido (32, 65, 196, 197, 198).

Según Dettwyler y Butterfield (49), la fenformina estimula la acción insulínica por intermedio de uno de estos 3 mecanismos:

- 1) Prolongando la vida media de la insulina.
- 2) Neutralizando determinados productos anti-insulina circulantes en sangre.
- 3) Aumentando la sensibilidad del organismo para la insulina.

En estas características se basan los autores que utilizan esta sustancia en los casos de insulino-resistencia (5, 11, 20, 21, 121).

Según Steiner y Williams (171, 172) (Ver figura número 4) el mecanismo de acción de las biguanidas es a nivel intracelular y podría ser el que se expone en el adjunto esquema. En el mismo puede verse el mecanismo de producción de hiperlactacidemia y el descenso de los valores de glucemia.

Otra teoría barajada (195), es que la fenformina produce entre sus efectos, una hipoxia tisular, que conlleva a una glicolisis anaerobia, con el consiguiente aumento de ácido láctico sérico e hipoglucémico.

Habría que responder a los partidarios de esta teoría, que otros productos que provocan hipoxia tisular (barbitúricos, sulfamidas, salicilatos, dietilestilbestrol, antabús (disulfuro de tetraetiltiuram), antihistamínicos, clorpromacina, y los bloqueantes adrenérgicos), no producen hipoglucemia aunque sí dan lugar a una acidosis láctica (192).

En resumen, hoy por hoy se desconoce todavía el mecanismo íntimo de acción de las biguanidas (y concretamente de la fenformina). Hay 3 puntos que parecen ciertos:

1º) Que su mecanismo de acción es a nivel tisular periférico.

2º) Que es necesaria la coexistencia de un nivel adecuado de insulinemia en el individuo para que puedan hacer su efecto.

3º) Que el efecto hipoglucemiante que produce, no tiene intermediarios a otras hormonas contrainsulares que sean inhibidas por su efecto (glucagón, cortisol, ACTH, tiroxina, etc) (5, 11, 20, 21, 24, 25, 49, 75, 120, 121, 155, 156, 195).

Dosificación e indicaciones.- Las dosis farmacológicas de la fenformina, vienen a ser como máximo de 150 mg. por día (la administración siempre por vía oral), si bien la dosis habitual suele ser de 50 a 75 mg. por día en dos o tres tomas (33, 64).

La fenformina está indicada en los enfermos con las siguientes condiciones: diabéticos obesos, diabéticos resistentes a la insulina, asociada a la insulina en las diabetes lábiles juveniles y en aquellos diabéticos con resultados medios con las sulfonilureas (5, 11, 20, 21, 28, 29, 149, 155, 157).

Está totalmente contraindicada en el coma cetoacidótico y otras complicaciones de la diabetes, como infecciones, gangrena, shock, etc., así como en diabéticos con afectación renal o hepática (109, 148, 180, 183, 202).

Efectos colaterales.- Desde 1962, se han descrito 18 casos de acidosis láctica subsiguiente a la toma de esta sustancia o al menos asociada a su administración. Sin embargo, la mayoría de estos pacientes se encontraban en estado de shock o presentaban otras causas de hiperproducción de lactato; por lo cual siempre ha quedado un poco discutible hasta qué punto, la fenformina fué su factor concausal en la producción de hiperlactacidemia y acidosis láctica (13, 39, 63, 67, 76, 79, 109, 127, 138, 147, 180, 202).

Se han descrito asimismo como efectos colaterales, la aparición de astenia, temblores, náuseas, vómitos, diarreas, pérdida de peso, anorexia, epigastralgias, cólicos sabor metálico en la boca, cetosis normoglucémica, etc. (20, 81, 121, 128, 137, 155, 190, 194). Por último, otro efecto colateral que presenta esta sustancia, es una cierta acción fibrinolítica, que podría tener interés para su empleo en ciertas complicaciones vasculares (Chakrabarti y col. 36).

Adrenalina.— Greene y col. han observado que la administración de adrenalina provoca un aumento de la concentración de lactato en sangre. A tal efecto estos autores inyectaron 0,15 mg por Kg. de peso corporal y minuto, durante más de 20 minutos a personas sanas, y observaron que el aumento del lactato era a expensas del "lactato en exceso". Este aumento puede deberse:

- 1) Al efecto glucogenolítico de la adrenalina.
- 2) A la hipoxia tisular debida quizás a una elevación de las necesidades de oxígeno.
- 3) A un predominio de los efectos vasoconstrictores de la adrenalina.

Es interesante observar, que la noradrenalina tiene menor efecto hiperlactacidémico que la adrenalina, aunque su efecto vasoconstrictor sea, por el contrario, más elevado (citado por 133).

Se ha visto además que la adrenalina a dosis relativamente pequeñas (0,1 mg por Kg de peso y minuto), aumenta la circulación hepática en el hombre, mientras que la noradre-

CIRCUNSTANCIAS CAUSALES DE LA ACIDOSIS LÁCTICA.

nalina tiene el efecto contrario. Esto hace pensar, que el efecto hiperlactacidémico de la adrenalina no tenga su origen a nivel hepático, puesto que la circulación hepática bajo su administración se conserva normal o incluso aumentada (citado por 133).

A) Infusión de piruvato, glucosa y bicarbonato.- Se han encontrado elevaciones pequeñas de los niveles de lactacidemia en personas que reciben de forma reiterada, infusiones de piruvato, glucosa o bicarbonato. Estas elevaciones del lactato sanguíneo, siempre poco marcadas, cursan con un pH sanguíneo normal o alcalino (46, 92).

A continuación figura un cuadro-resumen de las circunstancias causales de cuadros de acidosis láctica, tomado de Water y col. (193) y Tranquada (181).

CIRCUNSTANCIAS CAUSALES DE LA ACIDOSIS LACTICA.

1) FISIOLÓGICA : Ejercicio físico

2) PATOLÓGICA :

A) Primitiva o Idiopática

Primitiva "pura" (no explicable por causa conocida).

Espontánea (concomitante a otros cuadros).

Hiperlactacidemia congénita en el niño.

B) Secundaria a :

Shock cardiogénico
Insuficiencia circulatoria periférica.

I. Afecciones circulatorias

Trombosis arteriales
Cortocircuito cardiopulmonar.

Insuficiencia respiratoria crónica.

II. Afecciones respiratorias

Alcalosis respiratoria con o sin hiperventilación.

Comas de índole diversa
Hepatopatías diversas
Ayuno prolongado en obesos.

III. Afecciones metabólicas

Glucogenosis (Enf. de Von Gierke).

Diabetes mellitus.

IV. Heimopatías

Leucosis agudas
Anemias graves
Enfermedad de Hodgkin
Linfoma de Burkitt
Mieloma.

Etanol
Fenformina
Adrenalina

V. Causas tóxicas y medicamentosas.

Infusión de piruvato
Infusión de glucosa
Infusión de bicarbonato:

4) CLINICA Y TRATAMIENTO DE LA-ACIDOSIS LACTICA.

El cuadro clínico de la acidosis láctica espontánea, en pacientes portadores de alguna afección metabólica previa (insuficiencia hepática, diabetes descompensada, afecciones cardíacas, estados de shock, etc) (98, 183, 193), suele instaurarse bruscamente. Comienza con taquipnea e hiperpnea o respiración de Kussmaul, sensación de cansancio o debilidad, seguidas con bastante rapidez de una alteración del estado de la conciencia. Cuando se vé al paciente suele encontrarse en una fase estuporosa o en franco estado de coma. Esta situación suele ser más frecuente que los grados menores de obnubilación mental. La presión arterial es normal y no hay signos de isquemia a nivel de los tejidos periféricos (98, 181, 183, 193)

Analíticamente encontramos que el pH de la sangre está reducido, la mayor parte de las veces, la lactacidemia elevada y tanto el bicarbonato como la presión de CO_2 disminuido. La cloremia suele ser baja y la potasemia tiende a elevarse. Tranquada (181, 183), ha encontrado con cierta regularidad, el aumento de ciertas enzimas (transaminasas, láctico deshidrogenasa, amilasa); aumentos también de la fosfatemia, uricemia, urea y creatinina en sangre.

El diagnóstico, es firme cuando se comprueba que el pH es inferior a lo normal y la lactacidemia está elevada por encima de 7 mEq/l. (63 mg. %). Tranquada (181).

El pronóstico, es muy grave en la mayoría de las ocasiones, dependiendo del nivel alcanzado por la lactacidemia, ya que con cifras superiores a 15 mEq/l. (135 mg. %), la mor-

talidad es cerca del 100 % (37, 99, 181).

El cuadro clínico de la acidosis láctica secundaria, puede presentarse en un sujeto que hace uno de los procesos patológicos que directamente puedan desencadenar esta situación, (hiperventilación, sujetos anestesiados, hepatopatías graves, diabetes mellitus descompensada, hemopatías graves o hemoblastosis, estados de shock, etc.). En estos cuadros, junto a la sintomatología de la afección primera, aparecen manifestaciones semejantes a las descritas a propósito de la acidosis láctica idiopática, si bien con menor intensidad. Incluso puede faltar el estado estuporoso o pérdida de conciencia que es en definitiva el síntoma clave de este trastorno metabólico (6, 10, 31, 37, 40, 44, 53, 59, 70, 97, 141, 142, 181).

La determinación de la lactacidemia y de una acidosis láctica tiene valor en estos casos desde un punto de vista especialmente pronóstico y terapéutico (6, 37, 84, 99, 127).

Tratamiento.— Debe ser:

- a) Etiológico, siempre que conozcamos la causa.
- b) Como tratamiento patogénico para combatir la acidosis, se han recomendado las soluciones de bicarbonato, con dudoso resultado (93, 98). Tranquada y col. (182) trataron con éxito varios casos de acidosis láctica, inyectando azul de metileno por vía intravenosa. Se piensa que este colorante con elevado potencial "redox", normalizaría el de los tejidos.

PROPOSITO DE ESTE TRABAJO -

El propósito de este trabajo es determinar la influencia de la temperatura ambiente en el comportamiento de los materiales de construcción, especialmente en el caso de los muros de mampostería, considerando los efectos de la humedad y la variación de la temperatura durante el día y la noche.

II. Justificación de la Investigación

Esta investigación es importante porque permite comprender mejor el comportamiento de los muros de mampostería en condiciones reales de uso, lo que ayuda a mejorar el diseño y la construcción de estos tipos de muros.

II.- PROPOSITO DE ESTE TRABAJO.

PROPOSITO DE ESTE TRABAJO.-

Ante los conocimientos actuales sobre la lactacidemia y su significación clínica así como, visto el concepto de acidosis láctica y toda la problemática que estas cuestiones encierran, nos hemos planteado las siguientes líneas de trabajo:

I) Investigación de los niveles de lactacidemia en sujetos sanos.- Con este estudio hemos intentado una doble finalidad:

A) Conocer los valores normales de lactacidemia en individuos sanos, y

B) Reconocer la posible existencia de algún caso asintomático de hiperlactacidemia crónica y su incidencia en la población aparentemente sana, nó hospitalaria.

II) Determinación de los valores de lactacidemia en diversos estados patológicos, a saber:

A) Pacientes en estado de coma de diversa índole.

B) Pacientes portadores de procesos con afectación metabólica intensa (diabetes mellitus, hepatopatías, insuficiencia respiratoria crónica, insuficiencia cardíaca, afecciones neoplásicas diversas).

III) Estudio de la lactacidemia en situaciones clínicas de origen tóxico exógeno (etilismo agudo, etilismo crónico con o sin ingestión inmediata de alcohol, ingestión de barbitúricos).

IV) Parte experimental.— Como complemento del apartado I), hemos incluido una parte experimental, en la que se han estudiado los niveles de lactacidemia en sujetos aparentemente sanos, en condiciones basales y tras sobrecarga oral con alcohol etílico de 96° (Prueba A).

Otro grupo de estos sujetos (Prueba B), eran sometidos a doble sobrecarga oral: En primer lugar administración de fenformina (sustancia reconocida como provocadora de acidosis láctica, en algunos casos publicados en la literatura médica) durante una semana y al octavo día de administración de este preparado, ingestión de alcohol etílico como en la prueba anterior.

Con todas estas líneas de investigación pretendemos, además de conocer los valores de lactacidemia normal, hacer una detección de posibles casos de hiperlactacidemia crónica idiopática, así como estudiar las alteraciones del ácido láctico sanguíneo en diversos estados patológicos, su posible papel patogénico en el desencadenamiento en un estado de coma y por último, el posible valor pronóstico que este tipo de determinación puede tener en clínica humana.

Con las pruebas experimentales, perseguimos por una parte estudiar el posible efecto de 2 sustancias tóxicas (etanol y fenformina) en la provocación de hiperlactacidemia;

y por otra utilizar estas sustancias como test de despistaje para desenmascarar un comportamiento anómalo en la metabolización del ácido láctico.

MATERIAL

En el presente trabajo se han utilizado los materiales que se encuentran en el laboratorio de química orgánica de la Universidad de Chile, los cuales han sido suministrados por el profesor Dr. Carlos Valdovinos.

Los reactivos y solventes utilizados en este trabajo han sido de grado comercial y no se han purificado.

III.- MATERIAL Y METODOS.

Los reactivos y solventes utilizados en este trabajo han sido de grado comercial y no se han purificado. Los métodos de síntesis y purificación de los compuestos han sido los descritos en la literatura.

I. MATERIAL.

Hemos realizado el estudio de los niveles de ácido láctico en sangre venosa total, en sujetos aparentemente sanos que nos han servido de control y en pacientes hospitalizados en la Clínica de Patología Médica 2, del Hospital Clínico S. Cecilio de Granada.

Nuestra casuística comprende un total de 259 casos (174 varones y 85 hembras), con edades comprendidas entre 7 y 80 años.

A continuación exponemos el total de casos estudiados, con indicación de las afecciones de cada grupo:

1.-	<u>Sujetos aparentemente sanos (controles)</u>	100	casos
2.-	<u>Pacientes comatosos:</u>	33	"
	a) Comas hepáticos	11	"
	b) Comas cerebrovasculares	9	"
	c) Comas diabéticos	3	"
	d) Comas por shock periférico	4	"
	e) Comas medicamentosos	4	"
	f) Comas por insuficiencia respiratoria...	1	"
	g) Comas de origen incierto	1	"
3.-	<u>Pacientes con afecciones diversas:</u>	86	"
	a) Diabetes mellitus	10	"
	b) Afecciones neoplásicas	14	"
	c) Afecciones cardiorrespiratorias	23	"
	d) Hepatopatías alcohólicas y de otra índole	32	"
	e) Etilismo agudo	7	"

4.- <u>Sujetos sanos sometidos a sobrecarga de etanol</u>	70 casos
5.- <u>Sujetos sanos sometidos a sobrecarga de fenformina más etanol</u>	40 casos

II.- MÉTODOS.-

Entre los numerosos métodos propuestos hasta la fecha para la determinación de la lactacidemia (7, 54, 68, 89, 115, 123, 134, 146, 158, 160, 163), nosotros hemos elegido el método enzimático de Hohorts y Laudhan (90, 110), basado en la oxidación del ácido láctico sérico a ácido pirúvico, en presencia de láctico deshidrogenasa y NAD. De esta forma, el NADH_2 formado es medido por espectrofotometría en luz próxima a la ultravioleta (longitud de onda: 366 nm). Este método es muy superior en fidelidad y precisión a todos los que se han propuesto anteriormente (Debry, Anziani, 41, 42, 43).

A) Recogida de sangre:

Se realizó en todos los sujetos en ayunas y condiciones basales, es decir, en reposo previo. Extraemos 1 ml. de sangre venosa con jeringa seca y aguja gruesa y seca también; sin empleo de torniquete (para evitar anoxia tisular y acúmulo consiguiente de ácido láctico). Si el sujeto tiene buenas venas, basta apretar fuertemente con la mano por encima de la flexura del codo durante unos segundos. Si por el contrario, presenta unas venas difícil-

tosas, empleamos el torniquete al principio de la extracción sanguínea y una vez la aguja en la luz venosa se suelta aquél, extrayendo la sangre pasado un minuto aproximadamente.

Con habilidad y rapidez se retira la aguja de la jeringa, se tapa ésta con el dedo por su parte terminal, la colocamos a continuación en sentido vertical o ligeramente inclinada, para extraer el émbolo; manipulando con suavidad para evitar el vacío. Una vez realizada esta maniobra (que se hará en pocos segundos para evitar la coagulación de la sangre), extraemos con pipeta graduada 0,5 ml. de sangre de la misma jeringa, que depositamos gota a gota en un tubo centrífuga que contiene 1 ml. de ácido perclórico (véase más adelante).

Para conseguir la oxidación del ácido láctico y subsiguiente determinación de NADH-H^+ (que indica indirectamente el nivel de lactacidemia en el suero problema), se emplean según el método antes indicado, los reactivos siguientes:

B) Reactivos.

1. Puffer glicina
2. Hidrazina
3. NAD
4. LDH
5. Acido perclórico.

Tales reactivos se combinan en tubos distintos y en soluciones que designamos como 1, 2, 3, 4, las cuales se obtienen de la siguiente forma:

Solución 1.-

Contiene agua bidestilada hasta 75 ml., puffer glicina a 0,5 M y pH 9, e hidrazina a concentración 0,4 M. Esta solución es estable 1 año a temperatura ambiente.

Solución 2.-

Contiene NAD a concentración de 27 mM en 7 ml. de agua bidestilada. Esta solución es estable solo durante 4 semanas en frigorífico (+ 4° C).

Suspensión 3.-

Contiene 2 mg de LDH en 0,5 ml. de agua bidestilada.

Estas soluciones están calculadas para obtener un total de 25 determinaciones.

Solución 4.-

Se emplea ácido perclórico, aproximadamente 0,6 N. Se diluye 5,15 ml. al 70 % (ó 6,5 ml. al 60 %) de ácido perclórico en agua bidestilada hasta 100 ml.

C) Metódica.-

1) Desproteínización.- En 1 tubo de centrífuga de 10 ml. colocamos 1,0 ml. de ácido perclórico a temperatura ambiente y 0,5 ml. de sangre obtenida de vena sin estasis. Mezclamos bien hasta obtener un líquido espeso de color achocolatado oscuro. Lo centrifugamos durante 10 minutos a 3.000 r.p.m. Si la maniobra se ha realizado correctamente, obtendremos un líquido sobrenadante incoloro y trasparente.

2) Preparamos a continuación dos tubos test (blanco y problema), en la forma siguiente:

	<u>Blanco</u>	<u>Problema</u>
Solución 1	2,00 ml.	2,00 ml.
Líquido sobrenadante (problema)	-	0,20 ml.
ácido perclórico	0,20 ml.	-
solución 2	0,20 ml.	0,20 ml.
suspensión 3	0,02 ml.	0,02 ml.

Mezclar bien. Cada tubo se coloca a baño maría a 25°C durante 1 hora exactamente.

3) Medición por espectrofotometría.-

Una vez retirados los tubos del baño, se coloca en el interior de la cubeta de vidrio del espectrofotómetro. Ambos volúmenes (blanco y problema) son exactamente de 2,42 ml. Se lee la densidad óptica del problema (E_s) y del blanco (E_b) frente al aire.

Aplicamos a continuación la siguiente fórmula:

$$E_s - E_b = \Delta E$$

Donde ΔE nos expresará, al transportar los valores de extinción correspondientes, el valor de ácido láctico sérico (véase más adelante).

Las determinaciones se realizaron con Espectrofotómetro Beckman D.U. a longitud de onda: 366 nm. Se utilizaron para el espectrofotómetro cubetas de vidrio de 1 cm. de luz interior. Un blanco es suficiente para cada serie de determinaciones.

D) Cálculo.-

Los valores de la concentración de ácido láctico sérico, se pueden obtener por medio de la tabla de valores, a saber:

D.O. problema (Es) - D.O. blanco (Eb) = ΔE mg %
lact. o también siguiendo el siguiente cálculo:

$$94,1 \times \Delta E_{366 \text{ nm}} = \text{mg lactato/100 ml. sangre venosa.}$$

D.O. = densidad óptica.

Es = problema.

Eb = blanco.

ΔE = valores de lactacidemia.

Todas las determinaciones de ácido láctico en sangre venosa total se han efectuado por duplicado, para evitar posibles fuentes de error.

Otras determinaciones realizadas a lo largo de este estudio, han sido las siguientes:

<u>Examen</u>	<u>Método</u>	<u>v. n.</u>
<u>Electrolitemia:</u>	fotómetro de llama.	
Na		134-145 mEq/l.
Cl		90-105 "
K		3,5- 5 "
<u>Glucemia</u>	Folin-Wu	80-120 mg.%
<u>Protrombinemia</u>	T. de Quick	65-100 %
<u>Pruebas de floculación:</u>		
Kunkel	Kunkel	10 u.
Mac Lagan	Mac Lagan	5 u.
<u>Bilirrubinemia</u>	Malloy y Evelyn	0-1 mg.%
<u>Uremia</u>	micro-Ambard	20-50 mg%
<u>Transaminasas séricas</u>	Mora Lara	
GOT		10-60 u.
GPT		10-40 u.
<u>Velocidad de sedimentación globular.</u>	Westergreen	5-10 mm.
<u>Fosfatasas alcalinas</u>	King	5-10 u.
<u>Proteinemia total y fracciones electroforéticas.</u>	Biuret	6-8 gr.%
<u>Cetonuria</u>	Imbert-Legal	(-)

	<u>Método</u>	<u>v. n.</u>
<u>Glucosuria</u>	Pasteur	(-)

Todas estas determinaciones han sido efectuadas en el Laboratorio General y en el Centro de Investigaciones Médicas, del Hospital Clínico S. Cecilio de la Facultad de Medicina de Granada.

III.- METODICA SEGUIDA EN LOS SUJETOS SANOS SOMETIDOS A SOBRECARGA CON ETANOL (Prueba A).

- a) El sujeto permanece en ayunas y en reposo corporal y psíquico 30 minutos antes de la prueba.
- b) Extracción de 5 ml. de sangre venosa, en la flexura del codo, sin compresión de la vena con torniquete. Con esta sangre se determinan: lactacidemia basal, transaminasas (GOT y GPT) y pruebas de labilidad protéica (Kunkel y Mac Lagan).
- c) A continuación administramos una solución de 300 ml. de agua, que contiene dos cucharadas de zumo de naranja y - 0,7 ml. x Kg de peso corporal de alcohol etílico de 96°.
- d) Pasados 30 minutos de la ingesta del etanol se practica nueva extracción de sangre venosa para determinación de lactacidemia.

A los 60 minutos, extracción sanguínea para determinar ácido láctico sérico. Por último, a los 120 minutos realizamos una extracción de sangre venosa para determinar igualmente la lactacidemia.

Como decimos anteriormente la sangre debe obtenerse sin empleo de compresión venosa, con el fin de no provocar estasis sanguínea y evitar la anoxia tisular; ya que ésta aumentaría la lactacidemia originando falsos resultados.

Cada sujeto es portador de una ficha control, en la que se registran los siguientes datos:

Nombre y apellidos, sexo, edad, peso y dosis de alcohol administrada, así como la cantidad de alcohol que suele ingerir el sujeto de prueba en su vida cotidiana. Por último, sin tomatología que ha presentado tras la sobrecarga de etanol y cronología de los síntomas.

Durante la realización de la prueba hemos vigilado estrechamente el comportamiento de cada sujeto y anotando cuidadosamente el momento de aparición y evolución ulterior de cada síntoma (véase ficha adjunta).

En resumen: En los sujetos de nuestro estudio, hemos realizado una curva de lactacidemia, con tomas de sangre basal, y a los 30, 60 y 120 minutos, de la ingesta de alcohol etílico.

Estas investigaciones las hemos realizado en sujetos aparentemente sanos. Sin embargo, para descartar una posible insuficiencia hepática latente de cualquier índole, se han determinado de forma sistemática en todos los sujetos de nuestro estudio, el comportamiento de las pruebas de labilidad -protéica (Kunkel y Mc Lagan) y transaminasas séricas (GOT y GPT). Los resultados de estas pruebas funcionales, han sido tenido en cuenta a la hora de valorar las curvas de lactacidemia en cada caso particular.

Nombre _____ Edad _____ Peso _____

Dosis de alcohol _____

ANTECEDENTES:

TOMA ALCOHOL CON ALGUNA FRECUENCIA

_____ Sí
_____ No

TOLERA BIEN EL ALCOHOL

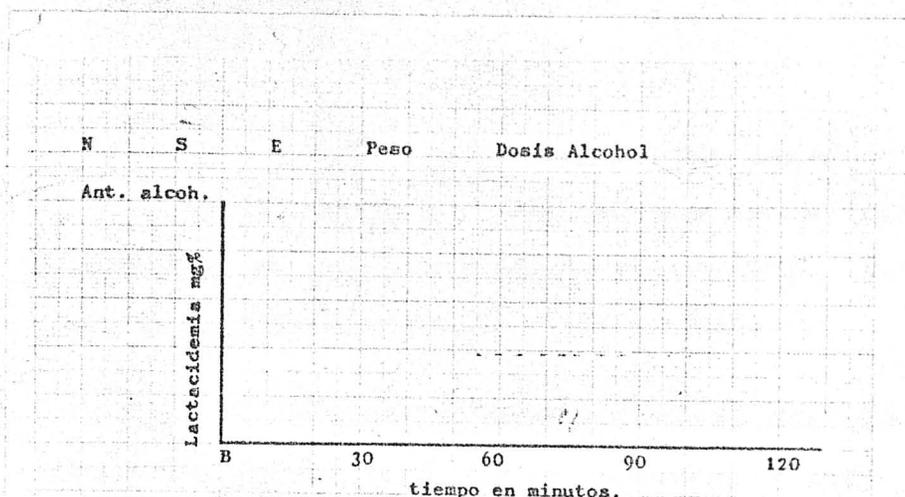
_____ Sí
_____ No

CANTIDAD DE ALCOHOL QUE TOMA APROXIMADAMENTE AL DIA

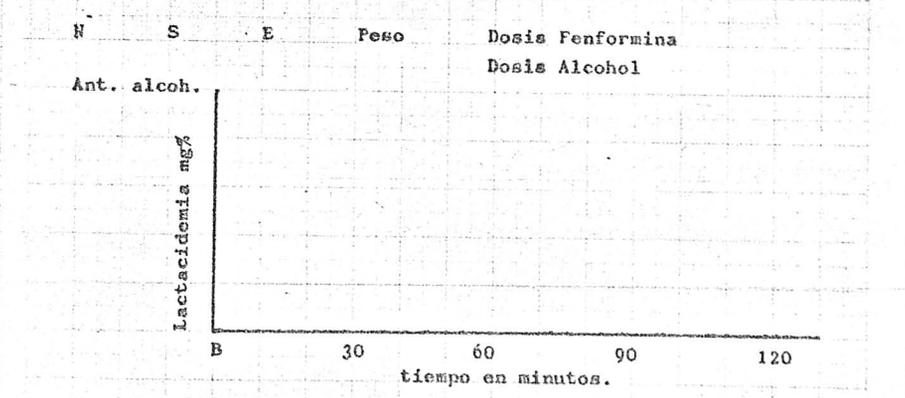
Mañana
Tarde
Noche

SEÑALAR SI DESPUES DE LA TOMA DE ALCOHOL HAN APARECIDO
ALGUNOS DE LOS SINTOMAS SIGUIENTES Y HORA DE APARICION:

Sensación de mareo
Calor o bochorno
Sueño
Cefalea
Afectividad aumentada
Trastornos digestivos
Diplopia
Otros síntomas



- Mareo
- Calor
- Bochorno
- Sueño
- Cefalea
- Euforia
- Trast. dig.
- Diplopia



- Mareo
- Calor
- Bochorno
- Sueño
- Cefalea
- Euforia
- Trast. dig.
- Diplopia

IV.- METODICA SEGUIDA EN LOS SUJETOS SANOS SOMETIDOS A SOBRECARGA DE ETANOL Y ADMINISTRACION DE FENFORMINA
(Prueba B).

- a) El sujeto de prueba recibe durante 7 días, 50 mg de fenformina oral, por día, en dos tomas (mañana y noche), recibiendo en total 350 mg de fenformina. Durante esta semana el sujeto realiza su vida normal.
- b) El día de la prueba (octavo día) el individuo permanece en ayunas y en reposo corporal y psíquico 30 minutos antes de la misma.
- c) Extracción de 5 ml. de sangre venosa, en la flexura del codo, sin emplear compresión de la vena. Con esta sangre se determinan: lactacidemia basal, transaminasa (GOT y GPT) y pruebas de labilidad proteica (Kunkel y Mac Lagan).
- d) Administración de un comprimido de 25 mg de fenformina. A continuación se administra la solución de 300 ml de agua, con dos cucharadas de zumo de naranja y 0,7 ml x Kg de peso corporal, de alcohol etílico de 96°.
- e) Pasados 30 minutos de la toma citada, se practica extracción de sangre para determinar lactacidemia.
- f) A los 60 minutos, nueva extracción sanguínea para determinar ácido láctico en sangre venosa.
- g) Por último, a los 120 minutos realizamos una toma de sangre venosa para determinar lactacidemia.

Cada sujeto es portador de una ficha control en la que se registran los mismos datos que en la prueba con sobrecarga de etanol (Prueba A).

Como puede verse, esta prueba es similar a la antes citada salvo la administración previa de fenformina, cuyos efectos sobre los niveles de lactacidemia han sido objeto de nuestro estudio.

IV.- RESULTADOS

1. VALORES DE LACTACIDEMIA OBTENIDOS EN SUJETOS APARENTEMENTE SANOS.-

Componen este grupo 100 sujetos aparentemente sanos, que nos han servido de control, correspondientes en su mayoría a estudiantes de Medicina de esta Facultad. Las edades han oscilado entre 18 y 51 años, con una edad media de 24 años. De ellos, 67 han sido varones y 33 hembras.

Los valores de lactacidemia basal obtenidos, han oscilado entre 6 y 16,4 mg. por 100 ml. de sangre venosa total. El valor medio ha sido de 10,10 mg. % y la desviación standard de $\pm 2,01$. (ver tabla núm 23).

En los sujetos varones los valores límites de lactacidemia han estado comprendidos entre 6,3 y 16,4 mg. %; con una cifra media de 10,16 mg. %.

En las mujeres, hemos encontrado valores límites de 6 y 16 mg. % de ácido láctico sérico y un valor medio de 9,98 mg. %.

En la tabla núm. 3 vienen expresados edad, sexo y cifras de lactacidemia de cada sujeto de este grupo de control.

No hemos hallado diferencias significativas entre ambos sexos. Con respecto a la edad, hemos renunciado a hacer valoraciones comparativas, puesto que la inmensa mayoría oscilaba entre 18 y 31 años (edades relativamente próximas) y solo un caso tenía 51 años y su cifra de lactacidemia era comparable a la media encontrada en este grupo.

La gráfica número 1 recoge el reparto de las cifras de lactacidemia en relación con el número total de sujetos.

En resumen: Como consecuencia de este estudio en 100 sujetos controles, consideramos valores normales los comprendidos entre 6 y 16,4 mg de ácido láctico en 100 ml. de sangre venosa total, con un valor medio de 10,10 mg % y una desviación standard de $\pm 2,01$.

El único caso que sobrepasaba las cifras indicadas como límites superior e inferior de la normalidad correspondía a un varón aparentemente sano y sin antecedentes patológicos detectables por su anamnesis, pero que presentaba unas pruebas de floculación y transaminasas muy elevadas, que fueron repetidas además en días sucesivos. Por este motivo, la cifra de lactacidemia encontrada en él (18,9 mg %) no la consideramos dentro de la normalidad, y no se incluye entre los valores de sujetos sanos.

Es posible que se trate de una hiperlactacidemia crónica asintomática hasta el momento. Debido al interés que esta cuestión nos planteaba, este sujeto fué sometido ulteriormente a pruebas de sobrecarga con alcohol y con fenformina y su respuesta a tales pruebas fué francamente anormal.

TABLA Nº 3

Valores de lactacidemia en 100 sujetos aparentemente sanos (expresados en mg. por 100 ml. de sangre venosa total).

Obs.	Sexo	Edad	Lactacidemia
1	V	26	10,6
2	H	24	12,2
3	H	24	10,8
4	V	29	12,2
5	H	25	11,7
6	H	24	10,-
7	H	22	10,6
8	H	25	11,8
9	H	19	8,6
10	V	20	10,2
11	V	22	12,6
12	V	24	11,9
13	H	20	7,2
14	H	22	8,6
15	H	19	11,-
16	H	20	7,1
17	V	25	11,8
18	H	22	12,3
19	V	28	10,-
20	H	23	6,6
21	H	22	10,6
22	H	20	10,3
23	V	31	9,2
24	V	51	9,6
25	H	22	10,3
26	H	21	10,5
27	H	23	10,- (residue)

(continuación)

28	V	27	11,9
29	V	25	11,2
30	V	24	13,3
31	V	24	11,3
32	V	22	11,6
33	V	26	9,7
34	V	22	11,6
35	V	21	6,3
36	V	22	7,-
37	V	26	7,7
38	V	25	7,1
39	V	21	8,1
40	V	23	11,-
41	V	22	12,6
42	V	26	14,8
43	V	23	8,6
44	V	21	10,6
45	V	21	6,-
46	V	22	8,3
47	H	18	12,9
48	H	23	8,8
49	V	23	8,1
50	V	24	8,4
51	V	21	8,5
52	H	21	8,2
53	H	23	10,4
54	H	24	14,9
55	H	21	11,-
56	H	23	8,9
57	H	21	8,6
58	H	22	9,2

(sigue)

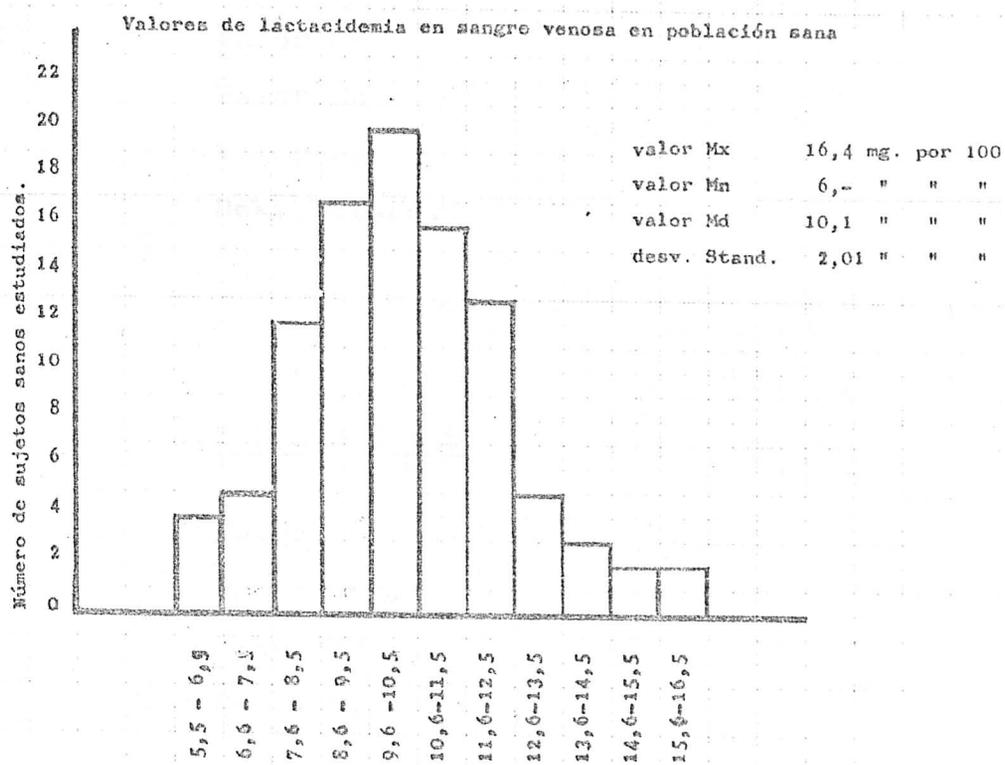
(continuación)

59	V	27	10,-
60	V	26	9,1
61	V	24	12,3
62	V	27	8,6
63	V	24	10,-
64	V	22	10,7
65	V	28	11,2
66	V	18	6,5
67	V	26	13,2
68	V	25	7,7
69	V	23	9,8
70	V	25	8,1
71	V	23	13,7
72	V	21	9,8
73	V	21	10,9
74	V	23	9,5
75	V	22	8,6
76	V	21	10,6
77	V	21	12,4
78	V	21	8,8
79	H	22	8,8
80	H	21	10,5
81	H	22	7,7
82	V	23	9,9
83	V	25	11,7
84	V	22	15,9
85	H	24	8,9
86	V	24	13,6
87	V	22	8,2
88	V	22	14,1
89	V	24	10,5

(sigue)

(continuación)

90	V	24	8,8
91	V	22	6,3
92	V	22	10,6
93	V	24	10,2
94	V	22	9,4
95	V	23	18,9
96	V	24	11,2
97	V	24	8,4
98	V	28	9,9
99	V	27	9,-
100	H	23	10,5



Valores de lactacidemia en mg. por 100 ml. de sangre total.

GRAFICA N° 1

TABLA Nº 23

Reparto de los valores máximos, mínimos, medios y desviación standard de Lactacidemia en 99 sujetos aparentemente sanos, según el sexo.

V A R O N E S

	<u>mg. %</u>
Valor Mx.	16,4
Valor Mn.	6,3
Valor Md.	10,16
Desv. Stand.	2,11

.....

H E M B R A S

Valor Mx.	16,-
Valor Mn.	6,-
Valor Md.	9,98
Desv. Stand.	1,77

.....

2. NIVELES DE LACTACIDEMIA OBTENIDOS EN LAS SIGUIENTES ENTIDADES CLINICAS:

A) Comas de índole diversa.- Hemos estudiado 33 pacientes en estado comatoso, ingresados en nuestro Servicio de Patología y Clínica Médicas 2, los cuales han sido clasificados en 7 subgrupos:

- I. Comas hepáticos.
- II. Comas cerebrovasculares.
- III. Comas diabéticos cetoacidóticos.
- IV. Comas por shock periférico.
- V. Comas por insuficiencia respiratoria aguda.
- VI. Comas de origen incierto.
- VII. Comas medicamentosos.

Las edades de nuestros pacientes han estado comprendidas entre 7 y 71 años, con una edad media de 50 años. De ellos, 19 han sido varones y 14 hembras.

En las tablas números 4 a 7 inclusives, y gráfica número 4, recogemos los resultados de nuestra investigación, junto con otras constantes biológicas que hemos podido estudiar en cada caso.

I.- Comas de origen hepático (tabla núm. 4).-

Este subgrupo lo componen 11 pacientes en estado de coma de origen hepático. De ellos, 4 eran mujeres y 7 varones. Las edades han oscilado entre 30 y 66 años, con una edad media de 55 años. Estos pacientes se clasificaron con arreglo al diagnóstico etiológico de la siguiente forma:

Cirrosis hepática alcohólica ...	6 casos
Cirrosis posthepatitis	1 "
Cirrosis postnecrótica	1 "
Cáncer hepático primario	1 "
Cáncer hepático secundario a <u>cán</u> cer de mama	1 "
Hemocromatosis primaria	1 "

En este grupo de enfermos hemos estudiado, junto a los niveles de lactacidemia, los siguientes valores biológicos en sangre: Pruebas de labilidad protéica (Kunkel, Mac Lagan y Cadmio); transaminasas séricas (GOT y GPT); proteínas totales y fracciones por electroforesis; test de protrombina; velocidad de sedimentación globular; fosfatasas alcalinas; bilirrubinemia; índice de hematocrito.

De la comparación entre los niveles de lactacidemia y los demás datos biológicos, extraemos las siguientes consideraciones:

- Las pruebas de labilidad protéica, se encontraban muy alteradas en todas los pacientes, pero no existía correlación manifiesta con el ácido láctico sanguíneo.

- El estudio de las transaminasas séricas dió valores muy patológicos, tanto de la GOT como de la GPT. El cociente de De Rittis (GOT / GPT), se mostró carente de significación en estos casos.

COMAS HEPATICOS																
nº	Sexo	Edad	Diag. Clin.	K.	McI.	Cd.	GOT	GPT	V.P. GGT%	T. A. u. K.	Bilir. mag.	T. Pr. %	V de S	Htc. %	Evol.	Icticio mg%
1	V	60	Cirrosis hepática alcohólica. Coma de 2 días	35,1	23,3	(-)	250	232	5,7 2,4	3,2	4,1	50	70/100	39		20
			Coma de 7 días				205	230	5,2 2,6	5,-	4,8		80/102	37	↑ a los 11 días	29,4
2	H	56	Cirrosis hepática alcohólica. Coma de 4 días	32	25	(+)	269	100	4,5 2,8	6,-	3,5	50	60/80	31	↑ a los 2 días	37,1
3	V	30	Cirrosis posthep. Coma de 5 horas	32	18	(++)	408	172	5,5 2,8	10,-	18,6	46	100/120	35	↑ a las 3 horas	43
4	V	65	Cirrosis hepática alcohólica. Est. precomatoso de 4-5 horas antes Coma a las 12 horas	25	19	(-)	190	182	6,- 2,-	12	4,-	50	40/65	39		20
5	V	66	Cancer hep. pr. Coma de 6 horas	3	3	(-)	240	273	5,5 2,4	8	0,65	60	28/57	30	↑ a las 12 horas	42,3
6	V	56	Cirrosis hepática alcohólica. Est. precomatoso de 3 horas.	20	12	(+)	130	140	6,- 2,-		5,5	50	45/60	36	favorable	25
7	H	38	Cancer hep. sec. a cancer de mama (Est. consciente) Coma de 6 horas	11 15	2 4	(-)	252 262	235 250	5,5 1,1 4,5 2,1	10 11,4	3,05 0,05	75 70	113/135 120/135	35 25	↑ a los 45 días	20 18,5
8	V	58	Cirrosis hepática alcohólica. Coma de 4 horas	25	15	(+++)	130	195	5,5 2,4	18	8,15	40	90/110	32	↑ a las 8 horas	32,5
9	H	60	Cirrosis hepática post. Est. precomatoso de 4-5 horas	26	11	(++)	200	275	7,- 2,2	7,5	3,-	75	42/87	35	favorable	20,5
10	V	62	Cirrosis hepática alcohólica. Coma de 4 horas	30	22	(+++)	192	91	5,- 2,-	10	5,2	46	66/98	30	favorable	29,2
11	H	40	Hemocromatosis Est. precomatoso de 4-6 horas.	30	12	(+++)	315	232	6,1 1,8	16,5	5,80	60	75/100	40	favorable	20,2

- En el estudio de las proteínas totales en sangre - (valor normal: 6-8 g por 100 ml. de sangre), hemos hallado cifras normales en 4 casos, tres de ellos de evolución favorable; y valores bajos en 7 restantes.

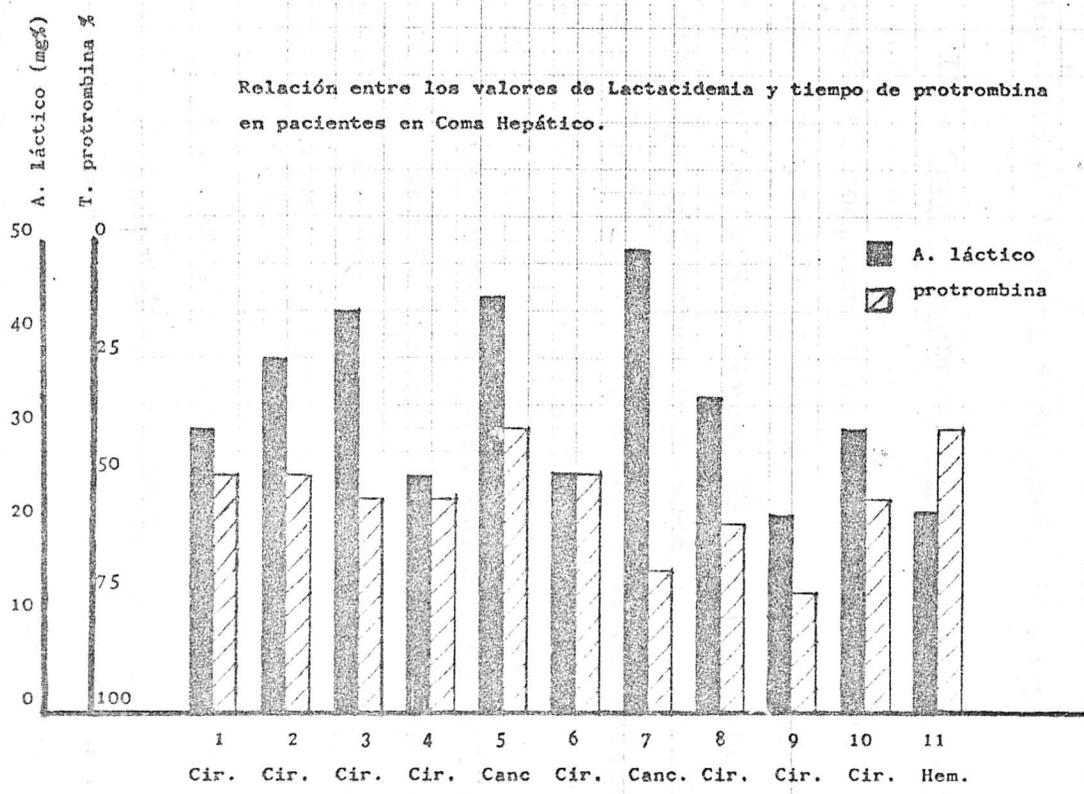
El valor más alto de lactacidemia (número 7) correspondió también a la cifra más baja de proteinemia de este grupo.

- Respecto a las fracciones electroforéticas, siempre se encontró una hipoalbuminemia. De las fracciones globulínicas no encontramos nada destable en las alfa 1, alfa 2, y beta; pero si fué constante una hipergammaglobulenemia, por lo demás sin relaciones ostensibles con los niveles del ácido láctico sanguíneo.

- El estudio de la fosfatasa alcalina, bilirrubina, velocidad de sedimentación globular e índice de hematocrito, no nos ha revelado nada de particular en relación con el problema que nos ocupa.

- En cambio, queremos hacer observar que el test de protrombina (la única prueba específica del funcionalismo hepático de las aquí efectuadas), es la que ha guardado una relación más estrecha con los niveles de lactacidemia, tal como representamos en la gráfica numero 2.

De esta forma puede establecerse un cierto paralelismo entre el estado de evolución clínica de los pacientes hepáticos (representado por los niveles de protrombina) y las cifras de ácido láctico sérico. Con una sola excepción: el caso número 7, correspondientes a un cáncer hepático secunda-



GRAFICA Nº 2

rio a cáncer metastásico de mama.

El valor medio de lactacidemia de este grupo fué de 31,98 mg %, el valor máximo 48,5 mg % y el valor mínimo 20 mg %. La desviación standard fué de $\pm 9,16$. Los casos de evolución letal presentaron un valor de lactacidemia más alto (valor medio: 36,7 mg %) que los de evolución favorable (valor medio: 23,9 mg % de lactacidemia).

II.- Comas cerebrovasculares (tabla número 5).-

Este subgrupo lo componen 9 enfermos, con edades comprendidas entre 39 y 71 años, con una edad media de 59 años. De ellos, 4 eran varones y 5 mujeres. Dichos pacientes fueron vistos por nosotros por haber ingresado en nuestro Servicio de Patología y Clínica Médicas, a causa de un accidente cerebrovascular agudo.

La edad media de estos enfermos (59 años), concuerda con la experiencia general de que las afecciones vasculares de esta naturaleza aumentan con la edad, para alcanzar su mayor intensidad entre 60 y 70 años.

De los casos que aportamos, todos fallecieron en el curso de las horas o días siguientes a la determinación de lactacidemia. En 4 de nuestros enfermos se pudo confirmar el diagnóstico de sospecha clínica en la necropsia (hemorragia cerebral con o sin inundación ventricular) y en los 5 restantes permaneció el diagnóstico clínico sin poder catalogarse de una manera definitiva como accidente embólico, trombótico o hemorrágico.

En todos estos enfermos se investigaron, junto a la lactacidemia, los siguientes valores biológicos:

Hemograma completo y velocidad de sedimentación globular.

Determinación de glucemia basal.

Determinación de uremia y colesterol sanguíneo.

Test de protrombina.

Tiempo de coagulación y sangría.

Electrocardiograma en algunos casos.

No hemos podido establecer relaciones estrechas entre los niveles alcanzados de ácido láctico sérico y las constantes antes citadas.

Los valores de lactacidemia se encontraron entre 8,1 mg % y 27,3 mg % como valores extremos. El valor medio fué de 16, 21 mg % de ácido láctico sanguíneo.

Solo en 3 de los 9 casos recogidos, encontramos cifras de hiperlactacidemia franca y en uno de ellos (caso número 2) en la primera determinación de las dos que se realizaron. De todos modos, llama la atención la escasa incidencia en que se registró hiperlactacidemia en este grupo de pacientes con comas vasculares encefálicos.

Los valores normales de lactacidemia, se podían explicar porque estos pacientes suelen hallarse en un estado de alcalosis respiratoria, debido a que se mantienen en hiperventilación por estímulo directo del centro respiratorio (53, 59).

TABLA Nº 5

COMAS CEREBROVASCULARES.

Obs.	Sexo	Edad	Diagnóstico clínico	Evolución	Observaciones	Lactacidemia mg%
1	V	65	Ictus Apopléctico (2 días)	† a las 24 h.		8,5
2	H	60	Ictus Apopléctico (1 día)	† a los 4 d.		19,5
			" " (3 días)	† a las 48 h.		13,4
3	V	39	Hemorragia cerebral.	† a las 6 h.	<u>Necropsia:</u> Hemorrag. ventr. masiva por rotura de Art. comunic. ant.	8,1
4	V	54	Ictus Apopléctico	† a las 24 h.	<u>Necropsia:</u> Hemorrag. cerebral ventricular	16,6
5	V	60	Ictus Apopléctico (3 días)	† a las 12 h.	<u>Necropsia:</u> Hemorrag. cerebral ventricular	13,-
6	H	71	Ictus Apopléctico (24 horas)	† a las 72 h.		12,1
			" " (36 horas)	† a las 60 h.		11,8
7	H	59	Hemorragia subaracn(12 horas)	† a los 12 d.	<u>L.C.R.:</u> Hemorrágico. Cefalea súbita. Rigidez de nuca.	27,3
8	H	53	Hemorragia cerebral(30 horas)	† a los 5 d.		24,8
9	H	67	Ictus Apopléctico (6 horas)	† a las 8 h.	<u>Necropsia:</u> Hemorrag. cerebral masiva.	16,-

III.- Comas diabéticos cetoacidóticos (Tabla núm. 6).-

Se aportan tres pacientes en estado de coma de origen diabético cetoacidótico, que hemos estudiado de forma sistemática en diversos momentos evolutivos de su enfermedad, con determinaciones simultáneas de glucemia, glucosuria, cuerpos cetónicos en orina y lactacidemia, en cada toma de sangre y orina efectuadas.

Las cifras de lactacidemia halladas han sido muy superiores a la normalidad y han evolucionado en consonancia con las constantes biológicas antes dichas.

En la tabla núm. 6 presentamos la evolución cronológica de las cifras de glucemia, cetonuria y lactacidemia. En los dos primeros casos pudimos asistir a una normalización paulatina de las cifras de lactacidemia de acuerdo con la evolución clínica favorable del proceso y recuperación progresiva del sensorio.

El valor medio de la primera determinación de lactacidemia de 29,20 mg %, con valores extremos de 26,2 mg % y 31,7 mg % respectivamente de ácido láctico sérico.

IV.- Comas por Shock periférico (Tabla núm. 7).-

Hemos estudiado cuatro pacientes en estado de coma superficial, secundario a un cuadro de "shock circulatorio periférico", todos ellos de causa médica, no traumática. En dos por shock tóxi-infeccioso y otros dos en estadio final de procesos carcinomatosos (cáncer de pulmón y cáncer de esófago -

TABLA Nº 6

COMAS DIABETICOS CETOACIDOTICOS

Obs.	Sexo	Edad	Comienzo	Evolución	Glucemia mg%	Glucosuria gr%	Cetonuria	Lactacidemia mg%
1	V	7	A las 36 horas.	Coma profundo.	724	80	+++	26,2
			A las 42 horas.	Coma superficial.	330	44	+++	17,3
			A las 70 horas.	Consciente	190	--	--	11,2
2	H	70	A las 48 horas	Coma profundo.	362	50	+++	31,7
			A las 72 horas	Coma superficial.	250	20	++	22,3
3	H	69	A las 24 horas. Asociado a proba- ble Ictus Cerebral	† a las 24 h.	340	50	+++	29,7

respectivamente). Tres de ellos presentaron una evolución ominosa y un solo caso sobrevivió.

Las edades de estos pacientes oscilaron entre 20 y 60 años (edad media 43 años); dos eran varones y dos hembras.

Aunque la casuística es muy reducida, presenta el interés de que el único enfermo que sobrevivió (caso número 3) era el que presentaba una cifra más baja de lactacidemia (21,2 mg %), en contraste con los restantes casos, en los que era francamente patológica.

Las cifras de lactacidemia de este grupo han oscilado entre 21,2 mg % y 47 mg % como valores extremos. El valor medio ha sido de 34,17 mg % de ácido láctico sérico. Se trata por tanto de un valor extraordinariamente elevado. En cuanto al valor medio de los tres pacientes que fallecieron fué de 38,5 mg %.

V.- Comas por insuficiencia respiratoria aguda (Tabla número 7).

Recogimos un solo caso correspondiente a un enfermo con un cuadro de insuficiencia respiratoria crónica agudizada por una infección intercurrente. El paciente falleció a las 30 horas de su ingreso en nuestro Servicio.

La cifra de lactacidemia inicial recogida fué de 37,7 mg % y de 39,5 mg % 4 horas antes de su fallecimiento.

VI.- Comas de origen incierto (Tabla núm. 7).-

Hemos

recogido una observación correspondiente a un enfermo de 38 años en estado de coma profundo, de etiología desconocida y que presentó al ingreso una hiperlactacidemia aguda marcada (49 mg %). La evolución ulterior del paciente fué totalmente satisfactoria.

Clínica y analíticamente se pudo descartar que se tratara de un coma hepático, urémico, diabético, alcohólico, cerebral o medicamentoso, La evolución clínica del enfermo fué favorable y en correlación con el descenso paulatino de las cifras de lactacidemia. Los valores de glucemia, uremia, electrolitemia, L.C.R., bilirrubinemia, fueron normales en todo momento. Así como pruebas de labilidad protéica, lípidos totales y colesterol sanguíneo. El valor de la amilasa en sangre fué de 168 unidades Somodgy a su ingreso. El valor de las transaminasas séricas estuvo muy alterado (GOT 349 unidades y GPT 250 unidades respectivamente).

Creemos muy interesante este caso, ya que pudiera corresponder a una "hiperlactacidemia aguda primitiva pura" de evolución favorable. Los casos citados en la literatura médica, fueron de evolución letal en su mayoría. Por ello, consideramos este caso de especial interés y volveremos a ocuparnos del mismo a propósito del comentario.

VII.- Comas medicamentosos (Tabla núm. 7).-

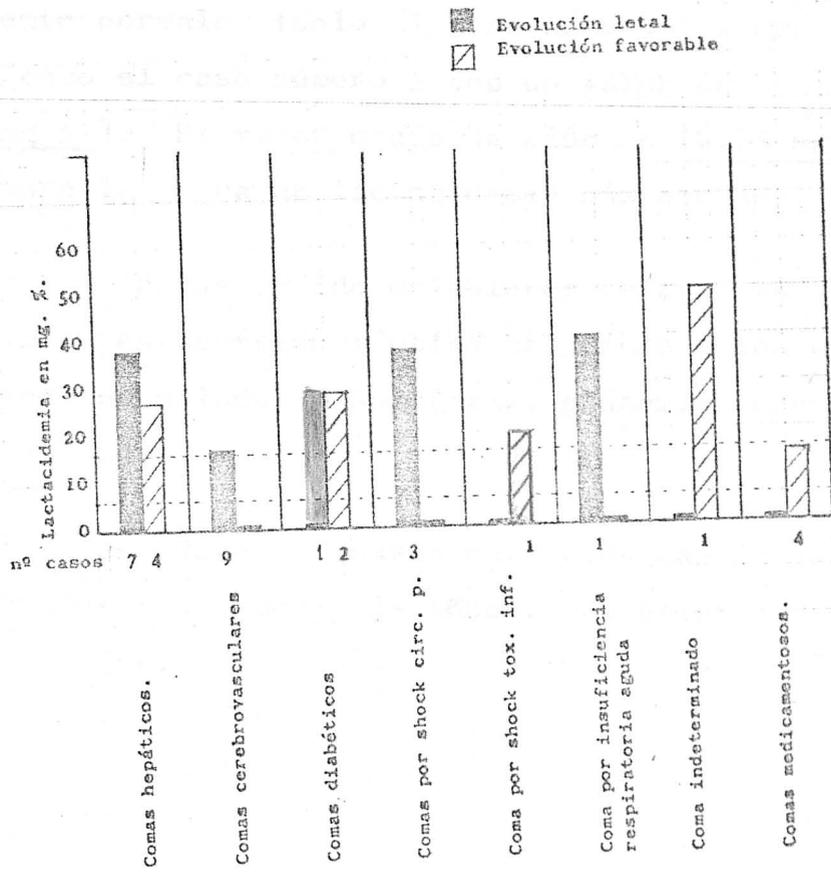
Hemos

seguido la evolución de 4 pacientes en estado de coma por ingestión de barbitúricos: uno de ellos en forma accidental

y los tres restantes con finis suicidas.

Todos estos fueron ingresados en nuestro servicio de Patología y Clínica Médicas en estado de coma profundo. Los tres primeros con una supervivencia de días, los otros de el período de coma hasta meses en algunos. En consecuencia, gracias a las medidas terapéuticas y de vigilancia en todas ellas.

Valores medios de las cifras de Lactacidemia (mg. %) en pacientes con comas de origen diverso (33 observaciones).



GRAFICA Nº 3

y los tres restantes con fines suicidas.

Todos ellos fueron ingresados en nuestro Servicio de Patología y Clínica Médicas en estado de coma profundo (los tres primeros) y coma superficial el caso restante, siendo el pronóstico especialmente grave en aquellos. Sin embargo, gracias a las medidas terapéuticas la evolución fué favorable en todos ellos.

Los valores de lactacidemia hallados han sido prácticamente normales (solo el caso número 1 llegó a 18,5 mg %, así como el caso número 3 con un valor de lactacidemia de 17 mg %). El valor medio ha sido de 16,75 mg %, tomando siempre la cifra de lactacidemia más elevada.

No hemos podido establecer relaciones directas entre los valores de ácido láctico sanguíneo y los otros datos biológicos estudiados: hemograma, glucemia, uremia, electroli-temia, etc.

Las edades de estos pacientes han oscilado entre 18 y 40 años (edad media 25 años). De ellos, tres eran varones y una mujer.

TABLA Nº 7

COMAS DE OTRA INDOLE					
Obs	Sexo	Edad	Diagnóstico clínico	Evolución	Lactacidemia mg%
1	V	42	Shock circulatorio perif. Hemoheumotorax.	† a las 6 horas	47,-
2	V	50	Shock circulatorio perif. Cáncer de esófago.	† a las 4 horas	28,-
3	H	20	Shock circulatorio perif. Toxi-infeccioso. Coma superf.	Curación	21,2
4	H	60	Shock circulatorio perif. por embolia pulmonar.	† a las 3 horas	40,5
5	V	70	Insuficiencia respiratoria cron. agudizada. Cor pulmo- nale. Coma superficial.	† a las 30 horas	37,7
			Insuf. resp. cron. agudizada Coma profundo (6 horas)	† a las 4 horas	39,5
6	V	35	Coma indeterminado. Hiperlac- tacidemia idiopática.	Curación.	49,-
			A las 12 horas.		
			A las 17 horas. Coma superf.		21,8
			A las 32 horas. Consciente.		13,6
7	V	18	Coma profundo por barbitúri- cos. A las 8 horas.	Curación.	13,7
			A las 40 horas. Coma superf.		18,5
			A las 56 horas. Consciente.		14,5
8	V	27	Coma profundo por barbitúri- cos. A los 4 días.	Curación.	16,5
			A los 6 días. Coma superf.		15,4
			A los 7 días. Consciente.		10,5
9	H	18	Coma profundo por barbitúri- cos. A las 3 horas.	Curación.	16,6
			A las 20 horas. Coma prof.		17,-
			A las 40 horas. Consciente.		13,2
10	V	40	Coma superficial por barbitú- ricos. A las 6 horas.	Curación.	15,-

B) Diabetes mellitus.-

Este grupo lo componen 10 pacientes, con edades comprendidas entre 44 y 64 años y una edad media de 57 años. De ellos, 9 eran mujeres y 1 varón (ver tabla número 8). Todos ellos eran portadores de una diabetes mellitus y en estado plenamente consciente.

En todos los casos hemos estudiado simultáneamente a la determinación de lactacidemia, los niveles de glucosa en sangre y en orina. Además de otras constantes biológicas de menor interés.

Los valores de ácido láctico sérico se encontraban dentro de la normalidad en 4 casos. Los restantes dieron valores más altos de lactacidemia, siendo precisamente los que tenían una hiperglucemia más elevada.

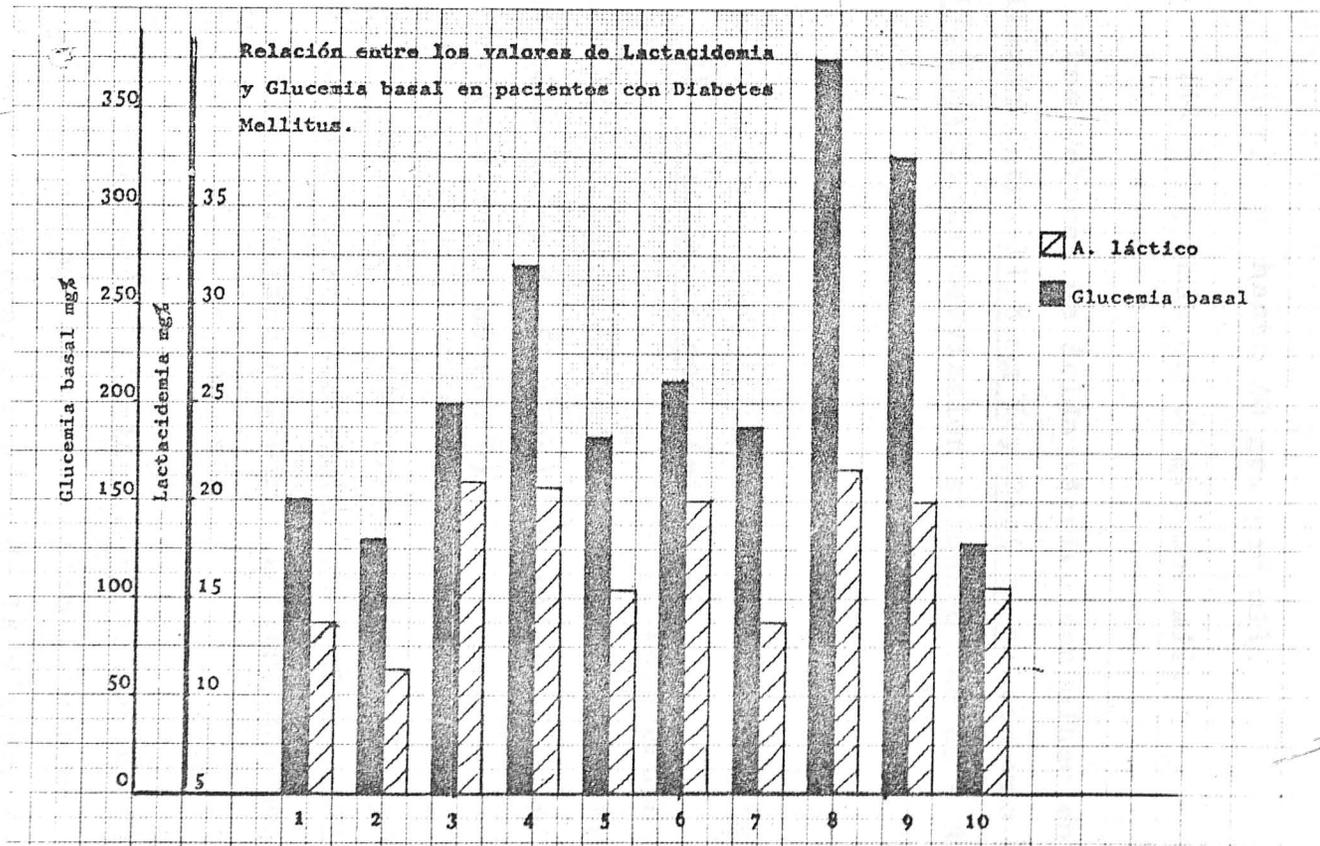
En la tabla citada, recogemos los valores de lactacidemia, glucemia, glucosuria y diagnóstico correspondiente de cada enfermo. En la gráfica número 4 se recoge el comportamiento de la lactacidemia y glucemia basal en estos enfermos.

Los valores de glucosuria (correspondientes a valores de glucosa en orina en gr. por mil, de muestra basal en ayunas), han sido expresados cualitativamente en la tabla citada, con arreglo a los siguientes símbolos convencionales:

T A B L A N° 8

Valores de Lactacidemia en pacientes con Diabetes Mellitus

Obs.	S	E	Diagnóstico	Glucemia b. mg.%	Glucosuria cualitativa	Lactacidemia mg.%
1	H	60	Diabetes m. no complic.	148	(-)	13,7
2	H	60	Diabetes m. Basaliom. f.	130	(-)	11,8
3	H	64	Diabetes m. Obesidad	200	(+)	20,6
4	H	62	Diabetes m. Anem. ferr.	270	(++)	19,9
5	H	60	Diabetes m. Artr. rod.	181	(+)	15,3
6	H	44	Diabetes m.	209	(++)	19,8
7	H	64	Diabetes m.	190	(+)	13,2
8	H	62	Diabetes m. Arter. obl. ext. inf.	386	(+++)	21,5
9	H	50	Diabetes m.	324	(+++)	19,3
10	V	44	Diabetes m. Hep. alcoh.	131	(-)	16,9



GRAFICA Nº 4

- (-) = ausencia de glucosa en orina.
 (+) = hasta 20 gr. por mil.
 (++) = hasta 40 gr. por mil.
 (+++) = más de 40 gr. por mil.

Los valores de ácido láctico sanguíneo en este grupo oscilaron entre 11,8 mg % y 21,5 mg %; con una cifra media de 17,2 mg %. La desviación standard fué de $\pm 3,31$.

C) Afecciones neoplásicas.

Este grupo está compuesto por 14 pacientes con edades comprendidas entre 22 y 80 años (edad media de 55 años). De ellos, 8 eran mujeres y 6 varones (ver tabla número 9).

Se incluyen en este grupo procesos de índole maligna, tanto carcinomas sólidos (cutáneos o de otras localizaciones), como reticulosis tipo Hodgkin o reticulosarcomas, de los que recogemos un caso de cada uno.

El diagnóstico etiológico fué establecido por biopsia en 6 casos, por examen macroscópico (inspección directa en los tumores cutáneos, o examen de la víscera correspondiente en el acto operatorio, en 4 casos) y morfológico-radiológico en 4 casos más.

En todos estos enfermos se pudo seguir rigurosamente la evolución clínica del proceso, que fué favorable en solo

TABLA Nº 9

Valores de Lactacidemia en pacientes con Afecciones Neoplásicas.

Obs.	S	E	Diagnóstico	Tipo de diagnóst.	Evolución clínica	Lactacidemia en mg%
1	H	60	Basalioma fac. localizado	Clinico	Favorable	11,8
2	H	58	Carc. epid. queratiniz. anal.	Biopsia	† a los 6 meses	6,8
3	V	50	Basalioma fac. localizado	Clinico	favorable	8,2
4	H	55	Carc. mama con metastasis	Clinico	vive hace 2 años	9,1
5	V	22	Reticulosarcoma cervical.	Biopsia	† a los 8 meses.	6,8
6	V	64	Carc. anaplásico cervical	Biopsia	† a los 12 meses.	8,-
7	H	39	Enf. Hodgkin grado IV	Biopsia	† a los 15 días	14,4
8	V	76	Carc. anaplásico fosas nasales	Biopsia	† a los 6 meses.	10,6
9	H	80	Carc. espinocel. en faringe	Biopsia	† a los 3 meses.	17,7
10	V	65	Cáncer esófago	Radiolog.	† a los 12 meses.	14,4
11	H	65	Cáncer páncreas	Ooperator.	† a los 2 meses.	10,5
12	V	50	Cáncer esófago	Radiolog.	† a los 15 días	18,-
13	H	66	Cáncer estómago	Radiolog.	† a los 20 días	20,-
14	H	65	Cáncer estómago	Radiolog.	† a los 4 meses.	13,5

2 casos, en los que la extirpación radical llevó a la erradicación del tumor; en un caso más (cáncer de mama) hay supervivencia de dos años, aunque la paciente presentaba metástasis a distancia; en el resto de los enfermos, se produjo la muerte en un intervalo de tiempo que osciló entre los 15 y los 12 meses.

Las cifras de lactacidemia se encontraban dentro de la normalidad en 11 de los 14 enfermos. Los casos con valores superiores a lo normal eran portadores de un carcinoma epinocelular faríngeo (caso nº 9), cáncer esofágico (caso nº 12) y un cáncer de estómago (caso nº 13), todos los cuales fallecieron entre los 20 días y 3 meses siguientes a la determinación.

El valor medio de la lactacidemia ha sido de 12,12 mg %; la desviación standard dió un valor de $\pm 4,46$. De todos modos su determinación no nos proporcionó datos decisivos ni respecto al diagnóstico ni respecto a la evolución clínica de este grupo de pacientes. (ver tabla nº 22).

D) Afecciones respiratorias y cardíacas.

Hemos estudiado los niveles de lactacidemia, en 23 pacientes, 18 de los cuales padecían una insuficiencia respiratoria crónica por motivaciones diversas (asma bronquial crónica, bronquitis crónica, bronconeumopatía crónica, fibrosis pulmonar). En otros 5 se trataba de pacientes cardíacos en estadios avanzados de su enfermedad (insuficiencia cardíaca global).

Las edades de todos estos pacientes oscilaban entre 36 y 78 años, si bien, todos menos uno eran sujetos de 50 años o más. Se trataba de 21 varones y 2 mujeres (ambas cardiópatas). (ver tabla número 10).

Respecto a los pacientes respiratorios, (todos ellos varones), se trataba de sujetos con una afección en estadio avanzado de su enfermedad, 7 de los cuales fallecieron entre las 24 horas siguientes a su ingreso (observación nº 1) y los 4 meses ulteriores. Todos ellos presentaban signos directos o indirectos de afectación cardíaca secundaria (cor pulmonale crónico).

Los niveles de lactacidemia en el momento del ingreso oscilaron entre 10,3 mg % y 37,7 mg %. Los valores de lactacidemia (23,2; 25,9 y 37,7 mg %) se dieron precisamente en sujetos que tuvieron un desenlace fatal en plazo breve, estando encamados en nuestro Servicio y a pesar de las medidas terapéuticas utilizadas. El valor más alto de lactacidemia de este grupo (37,7 mg %) era portador de una insuficiencia respiratoria crónica agudizada, que falleció a las 24 horas de ingresar en nuestro Servicio de Patología y Clínica Médicas.

Los valores de lactacidemia oscilaron entre 10,3 mg % y 37,7 mg % y un valor medio de 18,84 mg %. La desviación standard fué de $\pm 5,97$. (ver tabla núm 22).

No pudimos encontrar siempre una correlación entre el estado clínico de los pacientes y los niveles de lactacidemia. De todos modos, el valor medio hallado de ácido láctico sérico

TABLA Nº 10

Valores de Lactacidemia en pacientes con Afecciones Respiratorias y Cardíacas

Obs.	Sexo	Edad	Diagnóstico	EKG	Evolución	Lactacidemia en mg%
1	V	70	Insuf. resp. cron. agudizada. Cor pulm. crónico.	Onda P pulm. Extr. ventr.	† a las 24 horas	37,7
2	V	50	Asma bronquial crónico	Onda P pulm.	favorable(X)	19,5
3	V	62	Bronconeumopatía crónica	Onda P pulm. Pred. derecho	favorable(X)	20,4
4	V	53	Bronquitis crónica. Bronquiectasias. Cor pulmonale crónico	Onda P pulm. Pred. derecho	favorable(X)	14,3
5	V	36	Tuberculosis pulmonar. Cor pulm. crónico	Onda P pulm. Pred. derecho	† a los 30 días	16,3
6	V	63	Bronconeumopatía crónica. Cor pulm. crónico	Onda P pulm. Pred. derecho	† a los 3 meses	16,5
7	V	56	Bronconeumopatía crónica. Cor pulm. crónico	Taq. sinusal Onda P pulm.	favorable(X)	21,4
8	V	57	Asma bronquial crónico.	Onda P pulm.	favorable(X)	16,5
9	V	75	Bronconeumopatía crónica. Cor pulm. crónico	Isquemia subendoc. lateral	† a los 4 meses	18,1
10	V	60	Bronconeumopatía crónica.	Pred. derecho	favorable(X)	22,1
11	V	54	Bronconeumopatía crónica. Cor pulm. crónico	Bloq. rama izqda hipertr. aurícula izquierda	favorable(X)	11,5
12	V	71	Bronconeumopatía crónica. Cor pulm. crónico	Onda P pulm. Extr. ventr.	† a los 2 meses	23,2
13	V	74	Bronconeumopatía crónica	Pred. derecho	favorable(X)	15,-
14	V	60	Fibrosis pulmonar. Cor pulmonale crónico	Onda P pulm. Pred. derecho	† a los 40 días	25,9
15	V	60	Status asmaticus	Taq. sinusal Onda P pulm.	favorable(X)	10,3
16	V	54	Fibrosis pulmonar. Cor pulmonale crónico	Onda P pulm. Pred. derecho	† a los 20 días	17,9
17	V	58	Bronconeumopatía crónica. Cor pulm. crónico	Fibr. auricular. Extr. ventriculares aislados	favorable(X)	17,6
18	V	78	Bronquitis crónica. Fibrosis pulmonar. Cor pulmonale crónico	Onda P pulm.	favorable(X)	15,-
19	V	64	Insuficiencia cardíaca global	Bloq. rama derecha	† a las 24 horas	17,2
20	V	50	Insuficiencia cardíaca global	Bloq. A-V. Fibrilación auricular	favorable(X)	12,9
21	H	75	Insuficiencia cardíaca compensada	Fibr. auricular controlada	favorable(X)	17,3
22	H	70	Insuficiencia cardíaca global	Fibr. auricular. Bloq. rama dcha	favorable(X)	20,5
23	V	55	Insuficiencia cardíaca global	Pred. derecho. Onda P pulm.	favorable(X)	18,-

(X) Entendemos como favorable (convencionalmente) la remisión o mejoría del cuadro clínico, durante el tiempo que el paciente estuvo en nuestro Servicio.

(18,8 mg %), se encontraba por encima del valor normal.

Respecto a los pacientes cardíacos, de los cuales pudimos recoger los niveles de lactacidemia en 5 casos, solo encontramos una discreta hiperlactacidemia de 20,5 mg % en una enferma de 70 años con una fibrilación auricular que presentó una evolución favorable en el transcurso de su estancia entre nosotros. En los otros 4 casos, los niveles de lactacidemia estaban normales en uno y ligeramente elevados en los restantes. En uno de estos casos que falleció a las 24 horas de su ingreso en nuestro Servicio, el valor de la lactacidemia fué tan solo de 17,2 mg %. En cuanto al valor máximo fué de 20,5 mg %, el valor mínimo de 12,9 mg % y el valor medio de 17,18 mg % de lactacidemia en este grupo. La desviación standard registrada fué de $\pm 2,45$.

En resumen: La determinación de los niveles de lactacidemia en los pacientes respiratorios crónicos y cardíacos estudiados por nosotros, ha resultado poco expresiva en nuestras manos, si bien, considerando globalmente las cifras recogidas en ambos grupos, dá un valor medio discretamente superior a la normalidad. Insistimos no obstante, en que las determinaciones en cada caso particular fueron poco demostrativas y de interés clínico cuestionable.

E) Afecciones hepáticas.-

Se trata de un grupo un tanto heterogéneo, que hemos procurado presentar subdividido a

su vez en varios apartados, según la etiología, cuadro clínico y estadio evolutivo en cada caso. (véase tabla número 11).

Se trata de 32 pacientes, de los cuales han sido 22 varones y 10 mujeres; sus edades estaban comprendidas entre 22 y 74 años (edad media 51 años). Debemos destacar primeramente, que con respecto a la etiología, 19 de estos enfermos eran portadores de una hepatopatía alcohólica, en diversos estadios de evolución.

En todo paciente se ha consignado junto al diagnóstico clínico, la determinación de transaminasas séricas; pruebas de floculación (Kunkel, Mac Lagan y Cadmio); tiempo de protrombina; bilirrubinemia; fosfatasa alcalinas; proteínas totales y fracciones electroforéticas; (en la tabla correspondiente solo se indica la fracción gammaglobulínica como más expresiva); y en fin, la cifra de lactacidemia. Todas estas pruebas fueron realizadas simultáneamente (en una misma extracción sanguínea) o bien en un intervalo máximo de tres días, con respecto a la determinación del ácido láctico sérico.

El reparto de este grupo de enfermos es tal como sigue:

1)	Hepatitis sérica aguda	1 caso
2)	Hepatitis crónica persistente	5 "
3)	Hepatopatía alcohólica crónica	8 "
4)	Cirrosis alcohólica	11 "
5)	Cirrosis de etiología indeterminada	3 "
	y hemocromatosis primaria	1 "

6)	Colostasis extrahepática	2 casos
7)	Cáncer primario de hígado	1 "

En el apartado número 6, hemos incluido un caso de cirrosis biliar secundaria a coledocolitiasis y el otro, era una colostasis extrahepática secundaria a carcinoma de cabeza de páncreas. El caso número 7 se trataba de un paciente con metástasis peritoneales y síndrome ascítico secundario.

1) Hepatitis sérica aguda.-

En el único caso recogido, junto a las alteraciones clínicas y bioquímicas habituales en este tipo de enfermos, resulta llamativa la elevación del nivel de ácido láctico sérico (22,6 mg %), por encima de los valores normales. El paciente llevaba una evolución de 10 días desde el comienzo de la fase ictérica.

2) Hepatitis crónica persistente.-

Los 5 casos recogidos (3 mujeres y 2 hombres), todos ellos sin antecedentes alcohólicos, mostraban elevaciones más o menos ostensibles de las cifras de transaminasas séricas (GOT y GPT) y de las pruebas de labilidad proteica; valores discretamente elevados de la cifra de bilirrubinemia; fosfatasas alcalinas significativamente elevadas en todos ellos (como expresión de componente colostático, extrahepático); alteraciones poco marcadas de las proteínas plasmáticas totales y fracciones electroforéticas, así como niveles moderadamente descendidos del tiempo de protrombina.

En este subgrupo, los niveles de lactacidemia estaban por encima de lo normal en 3 de los 5 casos recogidos (21,6 mg %; 17 mg % y 22 mg % de lactacidemia respectivamente). Precisamente este último es el que presentó una evolución desfavorable en breve plazo.

3) Hepatopatía alcohólica crónica.-

Este apartado lo componen 8 pacientes (6 hombres y 2 mujeres), con edades comprendidas entre 38 y 65 años (edad media 52 años). Todos ellos eran portadores de una historia clínica de alcoholismo inveterado desde varios años atrás.

En este subgrupo encontramos elevaciones manifiestas o moderadas de las transaminasas séricas, pruebas de floculación francamente positivas en todos ellos, niveles de bilirrubinemia entre 0,8 y 3,4 mg %, fosfatasas alcalinas normales en un caso y elevadas en los otros 4 en que se recogió. Las proteínas totales se encontraban descendidas en 2 pacientes y normales en el resto. Solo en un caso había una hipergammaglobulinemia manifiesta. En cuanto al tiempo de protrombina oscilaba entre 80 y 95 %.

Es muy significativo que en todos estos enfermos, la lactacidemia estaba francamente elevada, como puede observarse en la tabla número 11 (entre 17 mg % y 29 mg %).

4) Cirrosis alcohólica.-

Hemos recogido 11 pacientes con cirrosis de origen alcohólico, todos ellos descompensados y en fase de hipertensión portal y con ascitis. Se tra-

taba de 9 hombres y 2 mujeres, de edades entre 34 y 71 años. Todos ellos con antecedentes alcohólicos claros desde un mínimo de 8 a 10 atrás. Al momento de su ingreso en nuestro Servicio de Patología Médica, presentaban un deficiente estado de nutrición, manifestaciones pelagroides cutáneas; en 3 de ellos había hemeralopia nocturna, así como otras manifestaciones expresivas de lo avanzado de su cirrosis alcohólica (hepatomegalia, telangiectasias, red venosa, edemas en extremidades inferiores junto a ascitis e ictericia).

El comportamiento de los datos biológicos estudiados, mostraba una elevación manifiesta de las transaminasas séricas en todos los casos, menos uno. Las pruebas de floculación también se encontraban fuertemente elevadas, con excepción de un solo caso (número 13 del total); la cifra de bilirrubina se encontraba asimismo elevada con valores que oscilaron entre 2 y 10 mg %. Las fosfatasas alcalinas determinadas en 4 casos, se encontraban también fuertemente elevadas en 3 de ellos. Las proteínas plasmáticas totales mostraron un comportamiento variable (entre 4 y 6 gr. %), encontrándose una elevación entre discreta a intensa de la gammaglobulina (de 1,2 a 2,5 gr. %) en todos los pacientes. El tiempo de protrombina se encontraba asimismo descendido en todos los casos (entre 70 y 40 %).

Los niveles de lactacidemia en estos enfermos estaban aumentados en 10 de los 11 pacientes, mostrándose el caso restante en el límite superior de la normalidad. Los valores hallados oscilaron entre 16 mg % y 23,6 mg % y con un valor medio de 19,9 mg. % de ácido láctico sérico.

En resumen: La lactacidemia de este subgrupo de enfermos globalmente considerados, se encontraba significativamente elevada.

5) Cirrosis de etiología indeterminada y hemocromatosis.-

Se trata de 4 enfermos (incluyendo un caso de hemocromatosis primaria), en los que no existían antecedentes alcohólicos y que presentaban, no obstante, alteraciones superponibles a la de los pacientes descritos anteriormente, tanto en su sintomatología como en los valores biológicos (pruebas de floculación, transaminasas séricas, proteínas totales plasmáticas, gammaglobulina, bilirrubinemia y tiempo de protrombina), que estaban sensiblemente alterados.

Los valores de lactacidemia se encontraban elevados en los 4 casos estudiados.

6) Colostasis extrahepática.-

Hemos estudiado 2 pacientes que presentaban una obstrucción de las vías biliares extrahepáticas. Ambos casos han presentado una alteración discreta de los valores de protrombina y proteínas plasmáticas. Sin embargo, había en ellos una elevación significativamente patológica de las fosfatasas alcalinas (21,9 y 23,4 U. Kings respectivamente).

En ambos casos el diagnóstico se estableció en la intervención quirúrgica efectuada posteriormente.

Los valores de lactacidemia estaban elevados en ambos pacientes (23 mg % y 22,7 mg %).

7) Cáncer primario de hígado.

Hemos estudiado un paciente con ascitis secundaria a una carcinomatosis peritoneal por carcinoma primario de hígado.

El caso que aportamos presentaba una alteración metabólica intensa, con probada repercusión en los datos biológicos, llamando poderosamente la atención el valor de las fosfatasa alcalinas (21,4 U. Kings) (normal hasta 10 U.).

La lactacidemia estaba aumentada (20 mg %) también en este caso.

Conclusión global.

Hemos estudiado 32 pacientes que presentaban afectación hepática de índole diversa, tanto agudos como crónicos. En 29 de ellos comprobamos en forma reiterada, la elevación de la lactacidemia sobre los valores normales. En los 3 casos restantes, los valores del lactato sérico se han encontrado en los límites superiores de la normalidad; con valores extremos de 14 mg % y 29 mg % y un valor medio de 20,43 mg %. La desviación standard fué de $\pm 9,16$.

No hemos podido establecer un paralelismo estrecho entre el grado de afectación clínica de estos enfermos y los niveles de lactacidemia alcanzados; si bien como decimos an-

teriormente, hemos podido comprobar de forma casi constante, la elevación del lactato sanguíneo en los enfermos hepáticos, (hallazgo que viene recogido en la tabla número 11).

De todos modos, lo que sí resulta significativo es la cuantía de los valores de lactacidemia cuando los pacientes portadores de una hepatopatía crónica llegaron a una situación de coma hepático (números 17, 24, 29, y 32). Tales enfermos no han sido incluidos en este capítulo por razones de exposición pero remitimos a las páginas correspondientes a fin de observar las alteraciones que registró la lactacidemia en ellos. Recordemos que los niveles de ácido láctico sérico en estos pacientes con coma hepático, eran muy superiores a todos los demás pacientes con comas de otro origen, y muy por encima de los valores recogidos en este momento de su evolución, en que todavía no habían llegado a la situación de estado comatoso. (ver gráfica nº 3).

Los pacientes anteriormente citados que evolucionaron a una situación comatosa vienen recogidos en la tabla número 4 (correspondiente a comas de origen hepático) con los números 4, 6, 7 y 11 respectivamente.

TABLA Nº 11

Valores de Lactacidemia en pacientes con Afecciones Hepáticas														
Nº	Sexo	Edad	Diag. Clin.	Fr. L. P.			Transaminasas		Prot. T. y P.A.P.A.	F. A. u. E.	Bilir. mg%	T. Pr. %	Evol.	Láctico mg%
				K.	McL.	Od.	GGT	GPT						
1	V	22	Hepatitis sérica aguda	18,4	6,-	(+)	605	755			7,75	100	favorable	22,6
2	H	45	Hepatitis cron. persist.	25,-	8,-	(+)	250	140	5/8 1,8	18	2,20	80	favorable	21,6
3	H	64	Hepatitis cron. persist.	28,-	9,-	(++)	172	100	5/8 1,2	15	2,80	80	favorable	15,-
4	H	60	Hepatitis cron. persist.	26,-	10,-	(++)	80	30	5/8 1,2	15	2,-	80	favorable	14,-
5	V	44	Hepatitis cron. persist.	31,2	15,-	(++)	100	60	5/8 2,-		2,60	75	favorable	17,-
6	V	66	Hepatitis cron. persist.	20,-	12,-	(+)	240	273	6/8 2,-	19	1,65	60	desfavorable	22,-
7	H	60	Hepatos. alcohól. cron.	30,-	16,-	(++)	215	150	4/8 1,14		2,-	90	favorable	28,-
8	H	65	Hepatos. alcohól. cron.	23,-	10,-	(++)	230	125	4/8 1,4	16	2,-	85	favorable	29,-
9	V	52	Hepatos. alcohól. cron.	28,-	12,-	(++)	215	100	5/8 1,2			95	favorable	20,-
10	V	60	Hepatos. alcohól. cron.	20,-	12,-	(+)	190	142	6/8 1,4	17	4,-	80	favorable	21,2
11	V	38	Hepatos. alcohól. cron.	20,-	10,-	(+)	62	25	6/8 1,59	15	0,95	95	favorable	20,1
12	V	60	Hepatos. alcohól. cron.	20,-	10,-	(+++)	250	240	6/8 2,50		3,45	80	favorable	23,1
13	V	44	Hepatos. alcohól. cron.	14,6	5,-	(++)	142	168	6/8 1,8	7,6	0,95	80	favorable	17,-
14	V	62	Hepatos. alcohól. cron.	20,-	7,-	(+)	126	142	5/8 1,4	15	2,60	95	favorable	20,2
15	V	34	Cirrosis alcohólica	29,-	12,-	(+)	335	125	6/8 1,2	18	10,25	50	favorable	20,-
16	V	71	Cirrosis alcohólica	25,-	10,-	(+++)	210	160	5/8 1,6	20	3,-	50	favorable	20,2
17	V	65	Cirrosis alcohólica	25,-	19,-	(+)	190	182		3,2	4,-	50	favorable	20,-
18	V	55	Cirrosis alcohólica	41,2	20,-	(+++)	250	240	6/8 2,55		2,30	55	favorable	20,1
19	V	41	Cirrosis alcohólica	24,-	10,-	(+)	225	297	5/8 2,-	17,7	2,95	70	favorable	16,-
20	V	39	Cirrosis alcohólica	6,-	2,-	(-)	52	52	5/8 1,8		2,50	60	favorable	18,-
21	V	50	Cirrosis alcohólica	28,-	12,-	(++)	205	232	4/8 2,2		3,90	70	favorable	20,7
22	V	50	Cirrosis alcohólica	20,-	10,-	(+)	200	190	6/8 1,6		2,30	65	favorable	23,6
23	H	60	Cirrosis alcohólica	26,-	11,-	(++)	200	275	5/8 2,-		2,65	75	desfavorable	20,-
24	V	56	Cirrosis alcohólica	20,-	12,-	(+)	130	140	5/8 2,2		3,-	40	desfavorable	21,-
25	H	60	Cirrosis alcohólica	25,-	15,-	(+)	215	245	6/8 1,2		2,-	70	favorable	20,-
26	V	74	Cirr. etiol. indetermin.	19,2	20,4	(+)	185	90	7/8 3,27			65	favorable	17,9
27	V	70	Cirr. etiol. indetermin.	35,-	20,-	(++)	200	275	6/8 2,-		1,85	55	favorable	20,6
28	V	62	Cirr. etiol. indetermin.	26,-	13,2	(++)	95	142	7/8 2,7	11,1	1,-	65	favorable	19,4
29	H	40	Hemocromatosis prim.	30,-	12,-	(+++)	315	232	6/8 2,2	16,5	5,8	60	desfavorable	20,-
30	H	64	Colectasis extrahepática (Colocolitiasis)	20,-	10,-	(+)	390	155		21,9	2,30	80	favorable	23,-
31	V	65	Colectasis extrahepática (Cáncer de cab. de panocr.)	15,-	9,-	(+)	50	40	5/8 2,5	24,3	3,05	80	desfavorable	22,7
32	H	33	Cáncer prim. de hígado	21,-	12,-	(+)	252	235	5/8 2,-	21,4	2,30	80	desfavorable	20,-

1.- Entendemos con favorable (convencionalmente), la remisión o mejoría del cuadro clínico durante el tiempo que estos pacientes estuvieron sometidos a control (mínimo un mes, máximo tres).

F) Etilismo agudo.

Hemos estudiado la lactacidemia en 7 sujetos atendidos en el Servicio de Urgencia del Hospital Clínico de San Cecilio de Granada, por presentar un cuadro de intoxicación etílica aguda.

Se trataba de 6 varones y una mujer, con edades comprendidas entre 15 y 65 años (edad media 45 años). De los varones, 5 eran bebedores habituales y el restante, el más joven del grupo, había ingerido alcohol de forma accidental (véase tabla núm. 12).

En el momento de la extracción de sangre, los sujetos se encontraban en fase de intoxicación etílica marcada, en situación de coma superficial. Nos resultó imposible conocer la cantidad de alcohol ingerido, el tipo de bebida alcohólica y su graduación, así como el tiempo transcurrido entre la ingesta y el momento en que determinamos la lactacidemia.

Hemos encontrado unos valores de lactato sérico, comprendidos entre 17,4 mg % y 31,7 mg % como valores extremos y con un valor medio de 22,54 mg % de lactacidemia. La desviación standard ha sido de $\pm 5,18$ en este grupo estudiado.

En resumen: En este grupo de pacientes estudiados, los niveles de lactacidemia estaban significativamente elevados en todos ellos. Queremos resaltar que las cifras de ácido láctico sérico se encontraban aumentadas, tanto en el caso número 4, que correspondía a un etilismo agudo sin antecedentes alcohólicos, como en los demás casos que eran bebedores

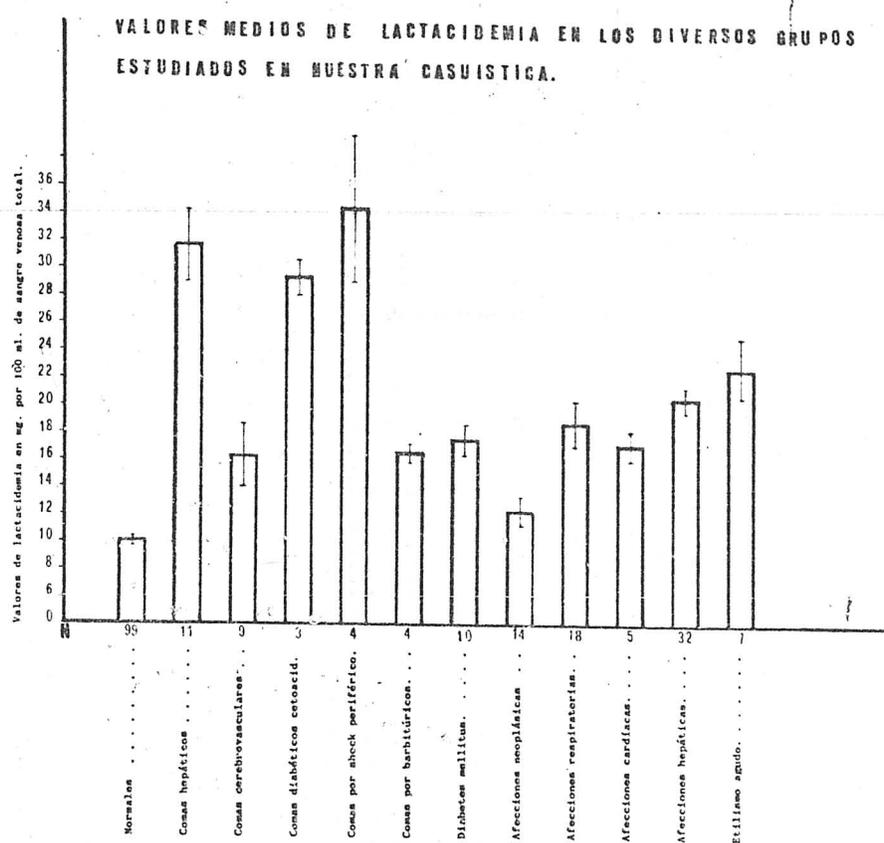
TABLA Nº 12

Valores de Lactacidemia en sujetos con Etilismo Agudo

Obs.	Sexo	Edad	Diagnostico	Lactacidemia en mg%
1	V	46	Bebedor habitual Etilismo agudo.	31,7
2	V	48	Bebedor habitual Etilismo agudo.	17,4
3	V	47	Bebedor habitual Etilismo agudo.	22,-
4	V	15	Etilismo agudo accidental.	21,-
5	V	48	Bebedor habitual Etilismo agudo.	18,-
6	V	52	Bebedor habitual Etilismo agudo.	18,8
7	H	65	Bebedora habitual Etilismo agudo.	28,9

habituales.

Recogemos a continuación (gráfica número 5), los valores medicos de lactacidemia de los diversos grupos estudiados por nosotros.



GRAFICA Nº 5

TABLA Nº 22**VALORES DE "T" Y "P" PARA LIMITES DE CONFIANZA DEL 95%.**Sujetos normales (I)

N 80
M 10,10
s 2,01
S EM 0,20

Abreviatura:

N = número de casos
M = valor medio
s = desviación estándar
S EM = error estándar de la media.

Comas hepáticas (II)

N 11
M 31,08
s 9,16
S EM 2,89

Entre I y II :

T = 7,53
P < 0,0005

Comas cerebrovasculares (III)

N 0
M 16,21
s 6,32
S EM 2,23

Entre I y III:

T = 2,71
P < 0,005

Comas diabéticas cetoacidóticas (IV)

N 3
M 19,20
s 7,27
S EM 1,60

Entre I y IV :

T = 11,75
P < 0,0005

Comas por shock periférico (V)

N 4
M 34,17
s 10,12
S EM 5,05

Entre I y V :

T = 4,14
P < 0,0005

Comas por barbitúricos (VI)

N 4
M 16,75
s 1,14
S EM 0,66

Entre I y VI :

T = 5,60
P < 0,0005

Diabetes mellitus (VII)

N 10
M 17,10
s 3,31
S EM 1,10

Entre I y VII:

T = 6,32
P < 0,0005

Afecciones neoplásicas (VIII)

N 14
M 12,12
s 4,46
S EM 1,15

Entre I y VIII:

T = 1,72
P = n.s. (no significativo)

Afecciones respiratorias (IX)

N 18
M 18,84
s 5,97
S EM 1,44

Entre I y IX :

T = 5,97
P < 0,0005

Afecciones cardíacas (X)

N 5
M 17,18
s 2,45
S EM 1,22

Entre I y X :

T = 5,69
P < 0,0005

Afecciones hepáticas (XI)

N 22
M 20,42
s 9,16
S EM 2,89

Entre I y XI :

T = 17,66
P < 0,0005

Estilismo agudo (XII)

N 7
M 22,54
s 5,18
S EM 2,11

Entre I y XII:

T = 5,85
P < 0,0005

V.- CURVAS DE LACTACIDEMIA Y SINTOMATOLOGIA EN SUJETOS
SANOS SOMETIDOS A PRUEBAS DE SOBRECARGA.

1.- RESULTADOS EN SUJETOS SANOS SOMETIDOS A SOBRECARGA ORAL
CON ALCOHOL ETILICO (Prueba A).

Hemos estudiado el comportamiento de la lactacidemia en 70 sujetos sanos, correspondientes en su mayoría a estudiantes de Medicina de esta Facultad, que se han prestado voluntariamente a la prueba de sobrecarga oral con alcohol etílico.

Las edades de estos sujetos han estado comprendidas entre 18 y 28 años, con una edad media de 23 años. De ellos, 55 eran varones y 15 hembras.

En los 70 sujetos que componen este grupo, hemos podido estudiar los niveles de lactacidemia en ayunas, es decir antes de la administración de alcohol etílico, y a los 30, 60 y 120 minutos tras la ingesta del mismo. Los valores de ácido láctico sérico se elevaron en la mayoría de los casos tras la administración del etanol, especialmente en el intervalo comprendido entre los 30 y 60 minutos y volviendo a sus cifras iniciales pasando los 120 minutos, también en la casi totalidad de los sujetos de prueba.

En la tabla número 13 recogemos los valores del lactato sanguíneo, así como las cifras de transaminasas séricas y pruebas de floculación (Kunkel y Mac Lagan), realizadas siempre previamente a fin de descartar alguna posible hepatopatía u otra alteración metabólica, que pudiera modificar la lactacidemia. Los valores de ambas determinaciones han sido nor-

males en todos los casos, salvo uno (número 2), en que las pruebas de floculación como las transaminasas daban valores anormalmente altos en tres ocasiones que se repitieron estas pruebas en días sucesivos. Sin embargo, no hemos podido encontrar nada patológico ni en las anamnesis ni en la exploración clínica efectuada en el sujeto indicado, que pudiera explicar los valores hallados. Corresponde este caso al mismo sujeto en quién se encontraron valores de lactacidemia elevados al hacer el estudio en el grupo de población aparentemente sana. No obstante veremos sus peculiaridades en el modo de responder a la sobrecarga de alcohol etílico.

En el estudio realizado en este grupo de sujetos hemos considerado los siguientes aspectos:

1) Estudio personal, individual de cada caso concreto (antecedentes, posible habituación al alcohol), atendiendo a valores de la curva de lactacidemia y sintomatología subjetiva aparecida tras la ingestión de alcohol a la dosis indicada en su momento.

2) Consideración global de los valores máximos, mínimos y medios de lactacidemia en condiciones basales, y a los 30, 60 y 120 minutos.

3) Momento de máxima elevación de la curva de lactacidemia en los 70 sujetos estudiados.

4) Relación entre cifras de lactacidemia y máxima intensidad de la sintomatología subjetiva. Consideradas en conjunto.

TABLA Nº 13

Curvas de Lactacidemia provocada por alcohol. En 70 sujetos sanos.										
Obs.	Sexo	Edad	Pruebas L. Proteicas		Transaminasas		Curva de Lactacidemia			
			Kunkel	Mc.Lagan	GOT	GPT	Basal	30'	60'	120'
1	V	24	8,-	2,-	25	12	11,3	16,3	11,1	10,3
2	V	22	24,5	2,-	107	207	11,6	14,7	11,3	10,5
3	V	26	6,5	5,-	20	10	8,6	15,3	11,4	
4	V	22	3,5	1,5	40	30	11,7	16,3	11,3	11,4
5	V	21	7,5	4,-	28	12	6,4	10,-	6,6	6,6
6	V	22	7,-	4,5	40	25	7,-	9,7	7,9	6,6
7	H	18	9,-	3,5	38	18	12,8	22,6	11,8	9,2
8	H	18	6,5	1,-	52	25	16,5	21,6	15,-	8,9
9	V	26	2,-	0,5	25	14	7,7	10,-	8,2	7,3
10	V	25	2,5	1,5	35	20	7,1	10,2	7,9	7,2
11	V	21	6,-	1,5	22	10	8,-	11,-	8,6	7,5
12	V	23	9,-	3,-	40	15	11,-	15,8	13,-	12,-
13	H	21	5,75	1,-	28	12	7,2	12,4	10,5	11,-
14	H	23	7,5	1,5	55	32	10,5	15,5	11,8	13,1
15	H	24	8,5	4,-	22	15	15,-	18,1	16,-	
16	H	21	7,5	3,5	30	32	10,9	14,-	11,9	11,6
17	H	23	8,9	1,5	40	30	6,8	13,5	11,5	13,9
18	H	21	6,5	2,5	40	25	8,5	10,7	9,4	12,5
19	H	22	3,5	1,-	30	10	9,2	13,2	8,9	8,3
20	V	22	8,-	2,5	42	40	12,5	16,-		10,8
21	V	26	8,5	4,-	46	32	14,7	21,3	19,4	16,9
22	V	23	10,-	5,-	40	20	6,5	17,1	10,2	7,7
23	H	22	8,25	4,25	57	35	8,8	11,2	8,5	6,5
24	H	21	6,75	1,75	52	26	10,5	15,9		11,7
25	H	22	2,5	1,-	47	20	7,7	11,2	10,5	9,9
26	V	26	7,-	1,5	46	30	6,8	10,-	11,2	9,5
27	V	26	8,-	1,-	48	33	10,-	14,1	10,6	9,1
28	V	27	9,75	2,75	45	24	11,2	12,3	10,-	7,8
29	V	26	10,-	3,-	53	32	13,1	16,5	12,6	13,6
30	H	23	6,-	1,-	28	15	10,5	14,6	12,7	11,4
31	V	21	8,-	0,5	40	31	10,6	21,-	8,-	6,8
32	V	21	9,5	3,-	30	15	6,-	8,9	9,-	6,8
33	V	22	6,5	2,-	44	36	8,2	13,-	8,6	10,3
34	V	23	4,5	1,-	20	10	8,1	9,3	9,2	5,8
35	V	24	3,75	1,-	30	34	8,4	10,-	10,7	9,2
36	V	21	7,-	2,-	25	25	9,5	9,6	10,7	8,7
37	V	24	8,-	1,5	50	28	12,3	10,4	9,4	9,-
38	V	27	10,-	3,5	32	14	8,6	13,5	9,9	10,3
39	V	24	7,5	2,5	54	32	10,-	11,4	15,6	12,8
40	V	23	9,-	3,-	25	12	10,7	12,6	12,4	11,1
41	V	18	4,5	3,-	46	35	6,5	8,-	10,6	
42	V	25	6,75	1,25	55	25	7,7	10,6	14,3	14,-
43	V	23	3,5	1,-	45	28	9,8	10,4	10,5	11,2
44	V	25	5,-	1,5	20	12	8,1	9,6	9,3	11,2
45	V	23	4,-	3,75	18	10	10,7	14,9	11,9	10,5
46	V	21	8,75	4,5	42	32	9,8	9,9	11,6	8,3
47	V	21	4,75	2,-	30	34	10,9	14,3	9,3	9,6
48	V	23	1,5	0,5	25	30	9,5	10,1	6,6	6,2
49	V	22	8,5	1,5	30	35	8,6	10,-	6,6	8,-
50	V	21	7,-	2,-	22	14	10,6	11,6	7,1	8,5
51	V	21	3,-	1,-	42	32	12,4	10,2	13,5	11,3
52	V	21	5,-	1,5	26	14	8,8	14,4	15,-	9,4
53	V	23	7,5	2,-	26	10	9,9	11,5	9,9	10,6
54	V	25	6,5	4,-	42	30	11,7	15,-	9,7	10,-
55	H	22	9,-	2,75	48	26	15,9	15,3	13,5	9,3
56	H	24	6,5	1,-	40	30	8,9	12,4	14,7	15,3
57	V	24	6,25	1,5	20	12	13,6	9,7	10,6	10,7
58	V	22	5,5	2,-	40	30	8,2	13,5	12,6	11,8
59	V	22	7,5	1,5	45	25	13,1	14,1	13,5	12,3
60	V	24	5,5	1,5	52	25	10,5	14,6	10,-	11,4
61	V	24	6,25	1,75	54	32	8,8	10,5	9,7	9,8
62	V	22	4,1	1,-	46	30	6,3	8,-	8,9	6,5
63	V	22	5,5	2,-	50	30	10,6	12,9	11,8	10,-
64	V	24	6,-	1,-	45	36	10,-	10,5	10,2	10,2
65	V	22	4,-	2,-	32	14	9,4	11,1	9,1	6,4
66	V	23	3,5	1,-	52	30	18,9	23,7	19,9	23,7
67	V	24	8,5	3,5	35	15	11,2	12,5	11,2	9,1
68	V	24	5,-	1,25	30	18	8,4	12,5	10,9	9,-
69	V	28	9,5	2,5	40	30	9,9	17,-	10,9	8,7
70	V	27	5,-	1,-	28	12	9,-	16,4	16,9	15,5

5) Grados de respuesta a la sobrecarga oral de alcohol obtenidos en cada uno de los voluntarios y reparto de esta gradación entre los mismos.

6) Relación entre antecedentes alcohólicos y tipo de respuesta obtenida tras la sobrecarga oral de alcohol etílico.

1).- Con respecto al primer punto, como ya se ha mencionado en material y métodos, se hacía una determinación de ácido láctico sérico basal, y a los 30, 60 y 120 minutos. Si simultáneamente se interrogaba al sujeto durante la prueba, sobre la aparición de manifestaciones subjetivas, que se evaluaban, con arreglo a grados de intensidad I, II, o III. Así pues, junto con la incidencia de los distintos síntomas subjetivos eran anotados cuidadosamente los grados de los mismos y su duración.

La sintomatología registrada en estos sujetos, como indica la tabla número 14, fué la siguiente: sueño (64,2 % de los casos); mareo (55,7 %); euforia (48,5 %); calor - (28,5 %); bochornos (22,8 %); astenia (8,5 %); cefalea (7,1 %); trastornos digestivos (4,2 %); diplopia (2,8 %); lipotimia (2,8 %). Un solo sujeto permaneció asintomático (1,4 %). (ver tabla nº 24).

Así pues, el síntoma más frecuente registrado tras la ingestión de alcohol etílico fué el sueño, seguido de mareo

TABLA Nº 24

Sintomatología subjetiva presentada en 70 sujetos de prueba, sometidos a sobrecarga con alcohol.
 Reparto porcentual en los mismos según su frecuencia

<u>Síntomas</u>	<u>Número de casos</u>	<u>%</u>
Sueño	45	64,2
Mareo	39	55,7
Euforia	34	48,5
Calor	20	28,5
Bochorno	16	22,8
Astenia	6	8,5
Cefalea	5	7,1
Trastornos dig.	3	4,2
Diplopia	2	2,8
Lipotimia	2	2,8
Asintomáticos	1	1,4

y de sensación de euforia en tercer lugar. Otros síntomas menos llamativos son recogidos en la tabla citada.

Los síntomas enumerados tuvieron una gradación de intensidad diversa en cada sujeto, tal como viene registrado en la tabla número 15.

El comienzo de los síntomas tras la administración de alcohol etílico, fué variable de unos individuos a otros, así como el tiempo de duración de los mismos. Ambos vienen recogidos en la gráfica correspondiente a cada sujeto (gráficas números 6 a 40).

El comienzo de la sintomatología se registró entre los 5 y 20 minutos siguientes a la ingestión del etanol en la mayor parte de los casos (56 o sea el 80 %). Asimismo, la mayor intensidad de los síntomas se registró entre los 30 y 60 minutos en el 74 % del total de los sujetos de prueba.

2).- Consideración global de los valores máximos, mínimos y medios de cada uno de los puntos de la curva.- Están recogidos en la tabla número 16. En lo que se refiere a la curva del valor medio, observamos que la máxima elevación promedia de la lactacidemia se registró a los 30 minutos de la ingesta del alcohol etílico (ver tabla número 17 y gráfica número 42). A los 60 minutos, los valores se encontraban próximos a la cifra basal y a los 120 minutos,

TABLA Nº 15

Sintomatología subjetiva en 70 sujetos de prueba sometidos a sobrecarga con alcohol. Reparto de los síntomas según la intensidad acusada en cada caso

<u>Síntomas</u>	<u>Grado I</u>	<u>Grado II</u>	<u>Grado III</u>
Mareo	35	4	---
Calor	15	3	2
Bochorno	13	3	---
Sueño	34	6	5
Cefalea	4	1	---
Euforia	28	6	---
Trast. dig.	3	---	---
Diplopia	2	---	---
Lipotimia	---	2	---
Astenia	4	1	1

TABLA N° 16

Valores máximos, mínimos y medios de Lactacidemia en 70 sujetos sanos sometidos a sobrecarga oral con alcohol.

	<u>Mx.</u>	<u>Mn.</u>	<u>Md.</u>
Basal	18,9	6,-	10,1
30 minutos	23,7	8,-	13,2
60 minutos	19,9	6,6	10,7
120 minutos	23,7	5,8	9,7

Valores máximos, mínimos y medios de Lactacidemia en 40 sujetos sanos sometidos a sobrecarga oral con alcohol y fenformina.

	<u>Mx.</u>	<u>Mn.</u>	<u>Md.</u>
Basal	16,4	7,6	11,3
30 minutos	28,2	8,9	16,7
60 minutos	23,9	10,1	15,6
120 minutos	22,7	6,6	13,02

TABLA Nº 17

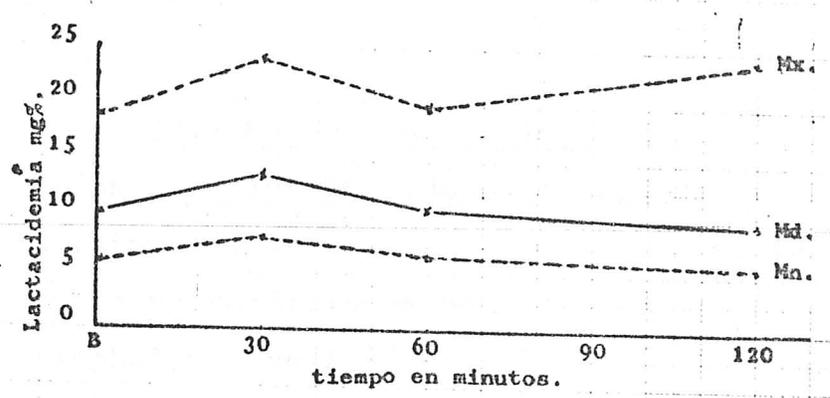
Momento de máxima elevación de la curva de lactacidemia en 70 sujetos sanos sometidos a sobrecarga oral con alcohol.

	<u>Número de casos</u>	<u>%</u>
Basal	4	5,7
30 minutos	44	62,8
60 minutos	16	22,8
120 minutos	6	8,5

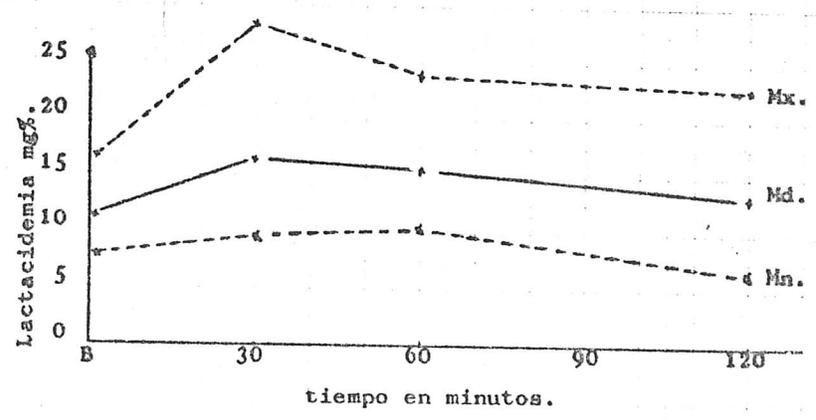
Momento de máxima elevación de la curva de lactacidemia en 40 sujetos sanos sometidos a sobrecarga oral con alcohol más fenformina.

	<u>Número de casos</u>	<u>%</u>
Basal	--	--
30 minutos	21	52,5
60 minutos	15	37,5
120 minutos	4	10,-

Valores máximos, mínimos y medios de Lactacidemia en 70 sujetos sanos sometidos a sobrecarga oral con alcohol.



Valores máximos, mínimos y medios de Lactacidemia en 40 sujetos sanos sometidos a sobrecarga oral con alcohol y fenformina.



GRAFICA N° 42

la cifra media arrojaba un valor ligeramente inferior a la cifra basal, lo que nos parece un dato interesante.

La desviación standard de cada uno de los puntos de la curva fué la siguiente: basal \pm 3,22; a los 30 minutos \pm 3,43; a los 60 minutos \pm 2,52; y a los 120 minutos \pm 3,19.

3).- Momento de máxima elevación de la curva de lactacidemia en los 70 sujetos estudiados.- En 4 sujetos (5,7 % del total), la máxima elevación de la lactacidemia se produjo ya en condiciones basales; es decir, que en éstos, el alcohol no modificó e incluso descendió los valores de lactacidemia basal. A los 30 minutos se registró la máxima elevación en 44 de los 60 sujetos (62,8 %); a los 60 minutos ocurrió la máxima elevación en 16 sujetos (22,8 % del total); y a los 120 minutos ello ocurrió en otros 6 (8,5 % del total). Es decir, que en más de la mitad de los sujetos voluntarios de nuestro estudio (62,8 %), la máxima elevación de la lactacidemia se produjo a los 30 minutos de la sobrecarga oral de alcohol etílico. (Véase tabla número 17 y gráfica número 42).

4).- Relación entre cifras de lactacidemia y máxima intensidad de la sintomatología subjetiva, consideradas en conjunto.- Hemos buscado en cada caso particular, la posible correlación entre el dato bioquímico (lactacidemia) y

las manifestaciones subjetivas de los sujetos de prueba tras la ingesta de alcohol, y efectivamente pudimos comprobar que en 48 de ellos (es decir el 68 %) había una correlación entre ambos extremos. En el resto, no se pudo precisar exactamente la relación estrecha entre ambos datos. (Ver gráficas números 6 a 40).

5).- Tipos de respuesta a la sobrecarga oral de alcohol obtenidos en cada uno de los voluntarios y reparto de esta gradación entre los mismos.- Hemos establecido los siguientes patrones para valorar el grado de respuesta a la sobrecarga oral de alcohol etílico en cada uno de los 70 sujetos que se prestaron a esta experiencia:

Respuesta tipo I.-

Consideramos como tal a la reacción hallada en estos sujetos en los cuales había:

- Un nivel de lactacidemia no alterado respecto a la cifra basal.
- Síntomas subjetivos mínimos, es decir, de grado I, con o sin aparición de sueño o de euforia (en grado mínimo), que eran los síntomas presentados con mayor frecuencia en el total de los sujetos.

Con arreglo a este criterio encontramos 21 sujetos de prueba (30 % del total) en los que se dió este tipo de respuesta, es decir, leve o muy discreta manifestación subjetiva o bioquímica tras la ingestión oral de alcohol.

Respuesta tipo II.-

Consideramos como tal la que se dió en sujetos de prueba que tras la sobrecarga oral de etanol mostraron las siguientes manifestaciones:

- Un nivel de lactacidemia máxima de hasta 5 mg % - por encima de la cifra basal en alguno de los puntos de la curva de lactacidemia efectuada.

- Aparición de síntomas subjetivos grado II en alguno de los momentos de la prueba y tras la ingestión de alcohol etílico.

- Y/o síntomas cualesquiera de grado I, II o III que se presentaron inmediatamente después de la sobrecarga y que persistieron hasta el final de la prueba.

Con arreglo a estos parámetros, 38 sujetos (54,2 % del total), presentaron una respuesta tipo II.

Respuesta tipo III.-

Clasificamos como tal, la que se presentó en los sujetos de prueba que tras la sobrecarga oral de alcohol etílico, mostraron los siguientes extremos:

- Lactacidemia de 6 a 10 mg % o más, por encima de la cifra de lactacidemia basal en alguno de los puntos de la curva.

- Euforia y somnolencia de grados II ó III, en alguno de los momentos de la prueba.

- Y/o aparición de diversos síntomas subjetivos (3 ó más) aunque fueran de intensidad variable, en alguno de los momentos de la prueba.

Con arreglo a este criterio, 11 sujetos (15,7 % del total), mostraron una respuesta tipo III.

En resumen:

1º) Todos los sujetos de prueba tenían una cifra de lactacidemia basal normal, salvo un caso, en que la cifra se encontraba elevada (18,9 mg %). Este sujeto tenía previamente pruebas de labilidad protéica y transaminasas séricas alteradas, y la respuesta a la sobrecarga oral de alcohol fué de tipo III, es decir intensa.

2º) En 48 sujetos (68,4 % del total) estudiados experimentalmente y a los que se provocó sobrecarga oral con alcohol, se obtuvo un tipo de respuesta que calificamos como II o III es decir, moderada o intensa, obteniéndose en ellos como consecuencia de la ingestión oral de etanol, una elevación de la lactacidemia superior a los 5 mg % respecto a la basal, como mínimo, en algún momento de la prueba y junto con ello aparición de sintomatología subjetiva moderada o intensa.

3º) Solo en 21 sujetos de prueba (30 % del total), la administración de una sobrecarga oral de alcohol etílico provocó alteraciones leves en los niveles de lactacidemia

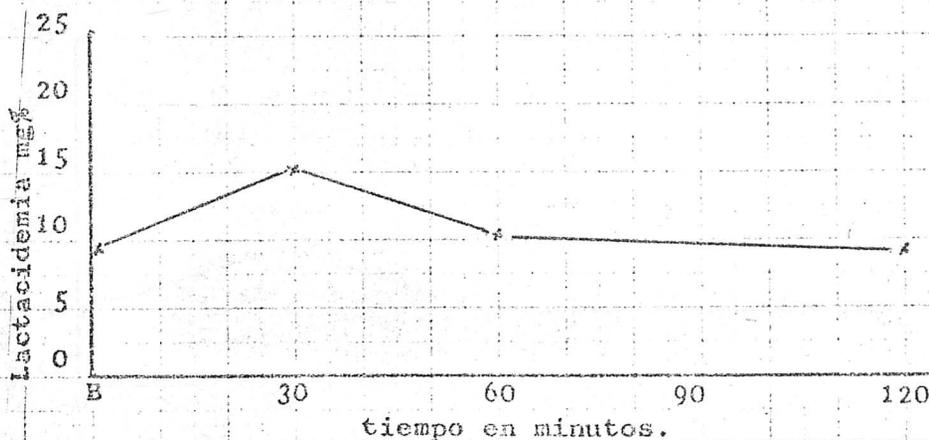
y ninguna o muy discreta sintomatología subjetiva.

4º) Hemos observado que en un solo caso (1,4 % del total), no se presentó ninguna sintomatología tras la administración de etanol, a pesar de que la curva de lactacidemia reveló una alteración ostensible. Debemos resaltar que este era un sujeto con antecedentes etílicos moderados (++) .

CASOS Nº 1 y 2

N JAB S V E 26 Peso 70 Dosis Alcohol: 49 ml.

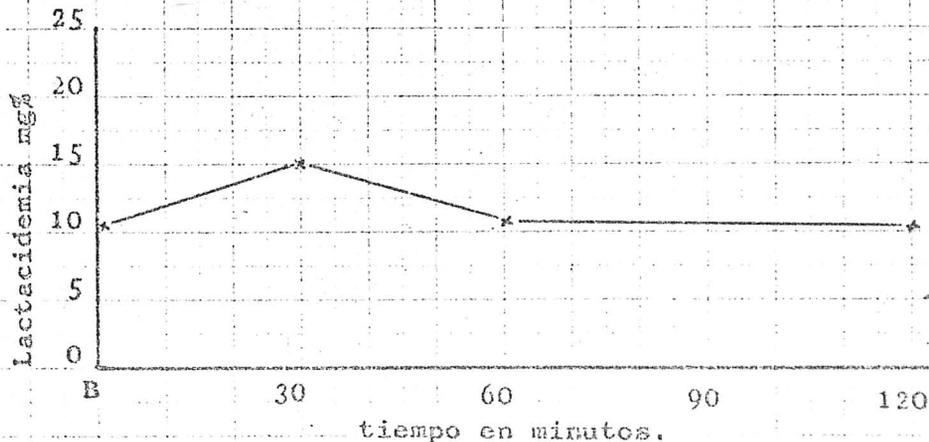
Antec. alcoh. (+)



- Mareo
- Calor
- Bochorno
- Sueño
- Cefalea
- Euforia
- Trast. dig.
- Diplopia

N JCL S V E 22 Peso 80 Dosis alcohol: 56 ml.

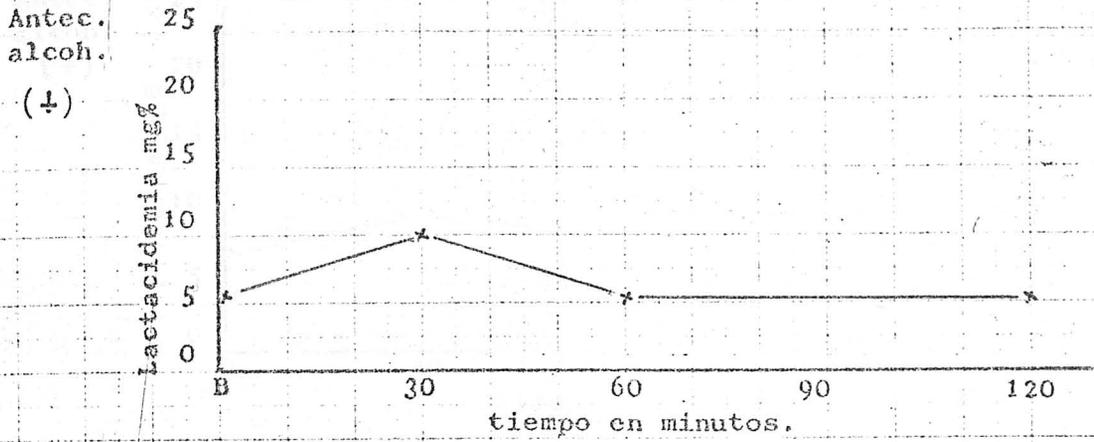
Antec. alcoh. (+)



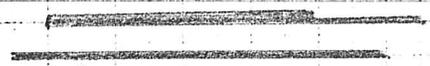
- Mareo
- Calor
- Bochorno
- Sueño
- Cefalea
- Euforia
- Trast. dig.
- Diplopia

CASOS -Nº 3 y 4

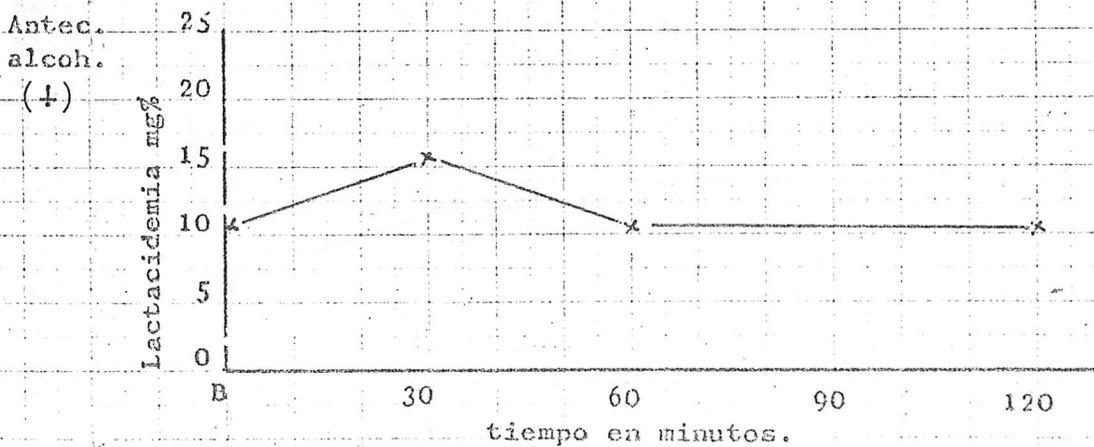
N JFC S V E 21 Peso 63 Dosis Alcohol: 44 ml.



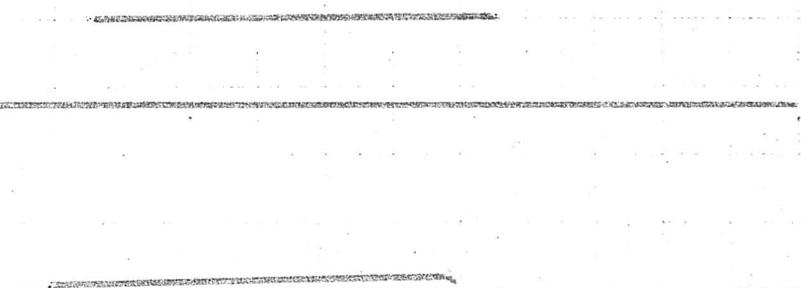
- Mareo
- Calor
- Bochorno
- Sueño
- Cefalea
- Euforia
- Trast. dig.
- Diplopia



N MCG S V E 22 Peso 65 Dosis alcohol: 45,5 ml.



- Mareo
- Calor
- Bochorno
- Sueño
- Cefalea
- Euforia
- Trast. dig.
- Diplopia
- Astenia

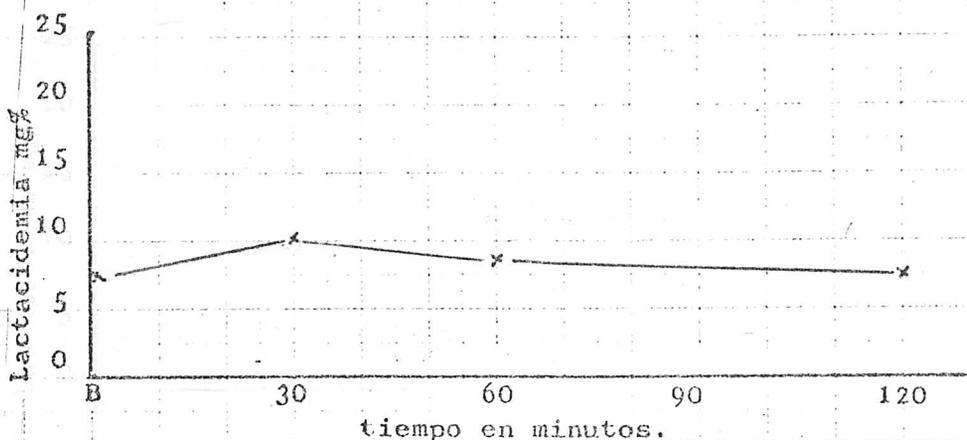


GRAFICA Nº 7

CASOS Nº 5 y 6

N JCS S V E 26 Peso 70 Dosis Alcohol: 49 ml.

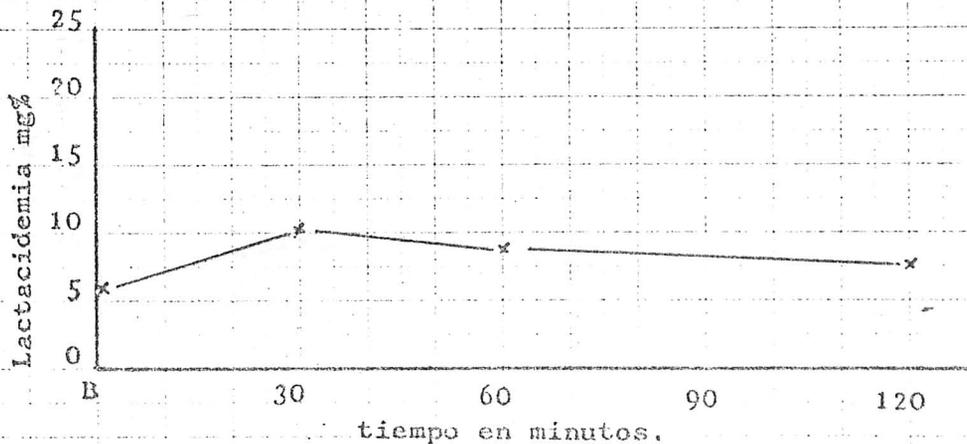
Antec. alcohol. (+)



- Mareo
- Calor
- Bochorno
- Sueño
- Cefalea
- Euforia
- Trast. dig.
- Diplopia

N JCC S V E 22 Peso 70 Dosis alcohol: 49 ml.

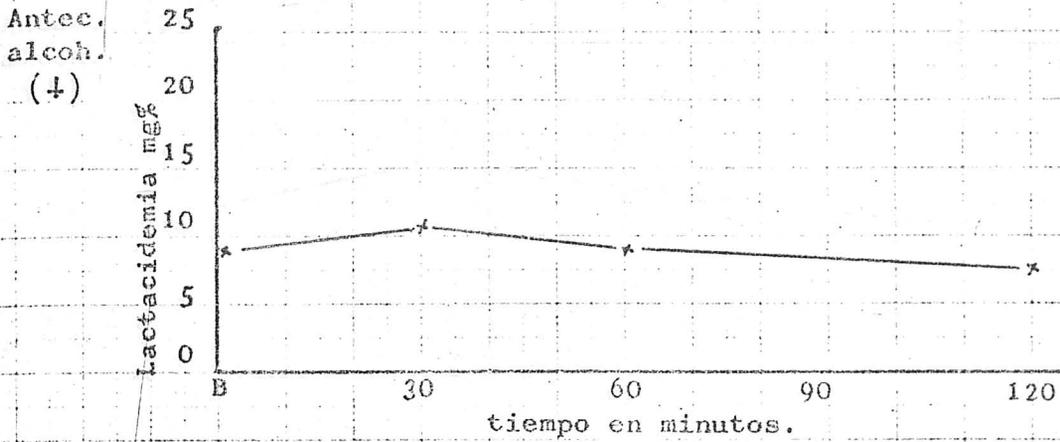
Antec. alcohol. (+)



- Mareo
- Calor
- Bochorno
- Sueño
- Cefalea
- Euforia
- Trast. dig.
- Diplopia
- Astenia

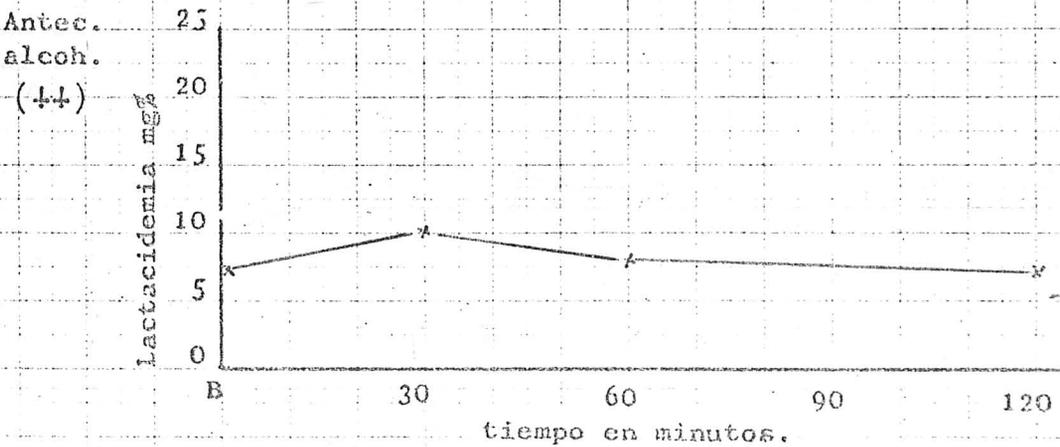
CASOS Nº 7 y 8

N PCV S V E 21 Peso 70 Dosis Alcohol: 49 ml.



- Mareo
- Calor
- Bochorno
- Sueño
- Cefalea
- Euforia
- Trast. dig.
- Diplopia

N VDH S V E 25 Peso 72 Dosis alcohol: 50,4 ml.

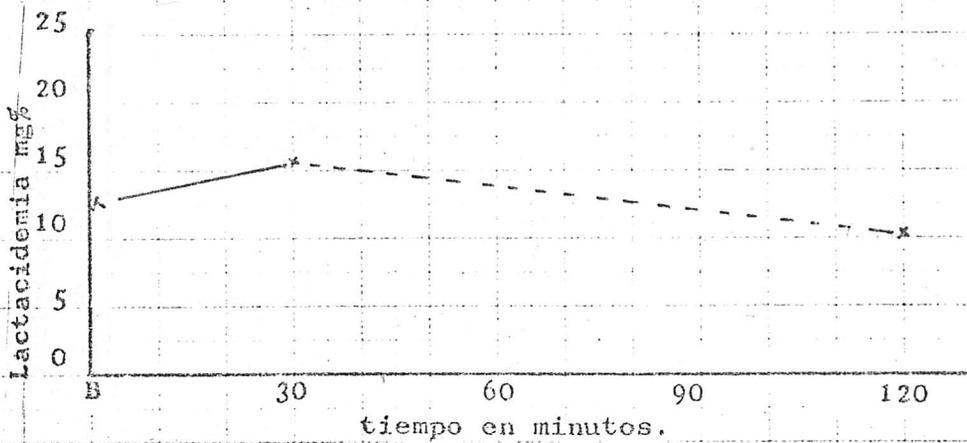


- Mareo
- Calor
- Bochorno
- Sueño
- Cefalea
- Euforia
- Trast. dig.
- Diplopia

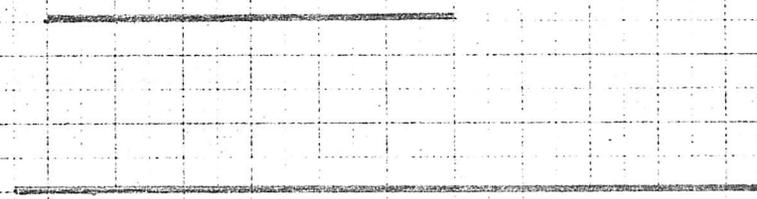
CASOS Nº 9 y 10

N MPE S V E 22 Peso 70 Dosis Alcohol: 49 ml.

Antec. alcohol. (+)

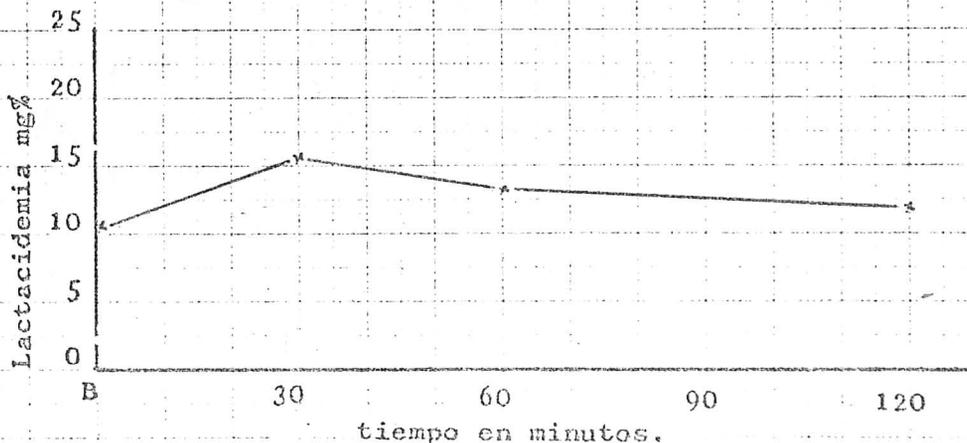


- Mareo
- Calor
- Bochorno
- Sueño
- Cefalea
- Euforia
- Trast. dig.
- Diplopia
- Astenia

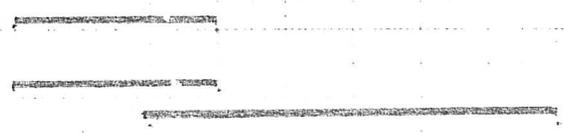


N JIB S V E 23 Peso 64 Dosis alcohol: 44,8 ml.

Antec. alcohol. (+)



- Mareo
- Calor
- Bochorno
- Sueño
- Cefalea
- Euforia
- Trast. dig.
- Diplopia

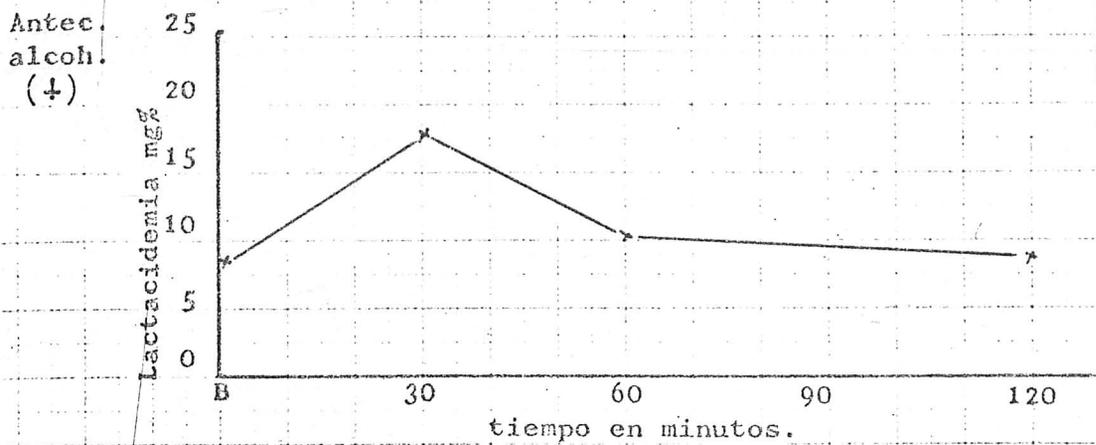


GRAFICA Nº 10

IDENTIFICACION

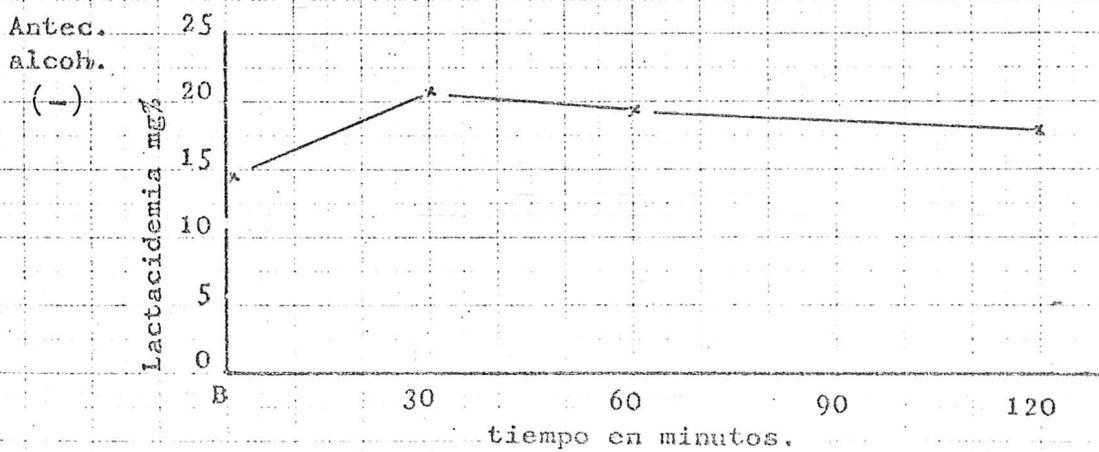
CASOS Nº 11 y 12

N RGJ S V E 23 Peso 99 Dosis Alcohol: 70 ml.



- Mareo
- Calor
- Bochorno
- Sueño
- Cefalea
- Euforia
- Trast. dig.
- Diplopia

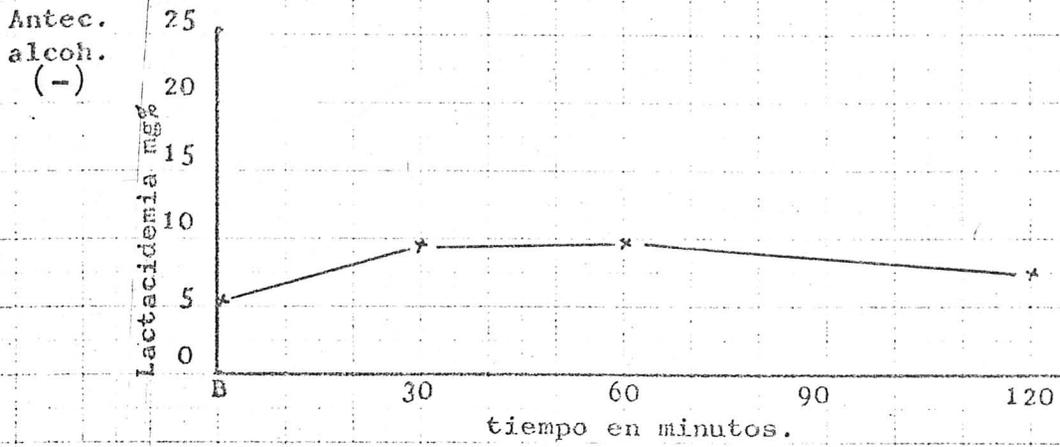
N JBQ S V E 26 Peso 64 Dosis alcohol: 45 ml.



- Mareo
- Calor
- Bochorno
- Sueño
- Cefalea
- Euforia
- Trast. dig.
- Diplopia

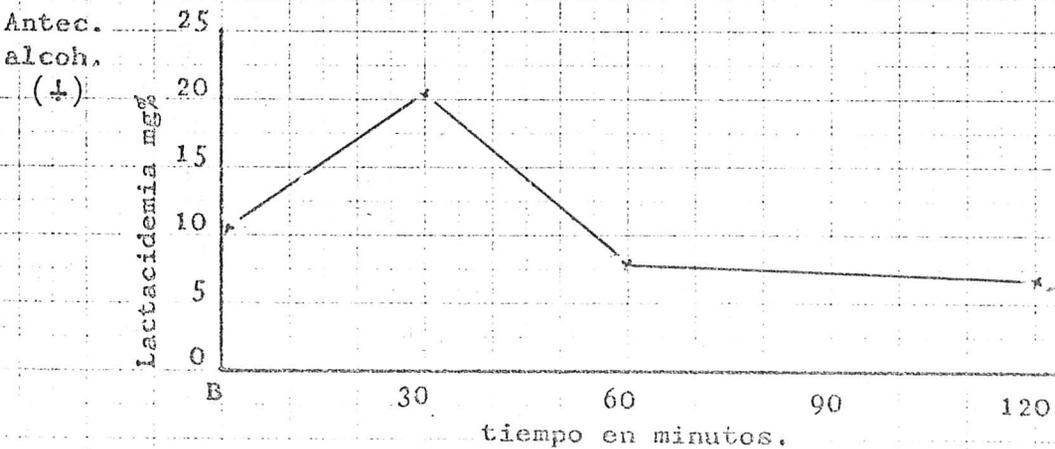
CASOS Nº 13 y 14

N MMM S V E 21 Peso 70 Dosis Alcohol: 49 ml.



- Mareo
- Calor
- Bochorno
- Sueño
- Cefalea
- Euforia
- Trast. dig.
- Diplopia

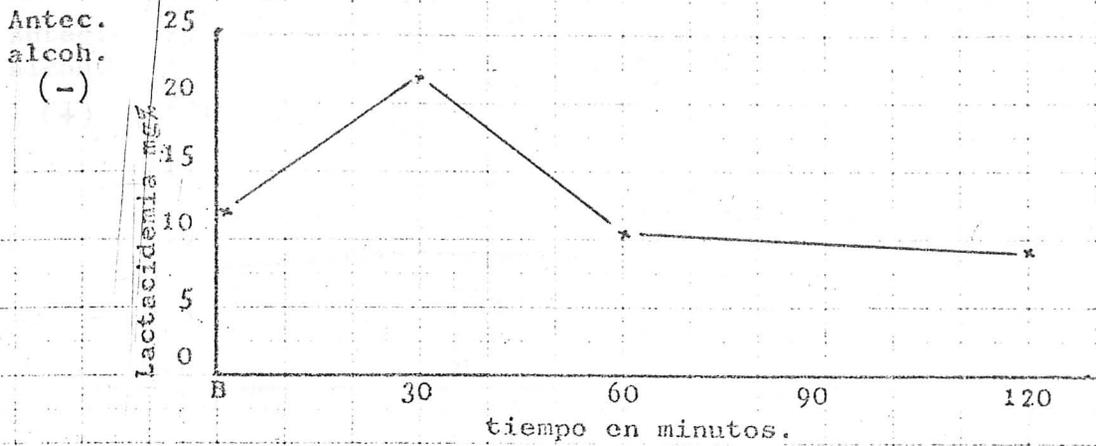
N ALC S V E 21 Peso 76 Dosis alcohol: 53 ml.



- Mareo
- Calor
- Bochorno
- Sueño
- Cefalea
- Euforia
- Trast. dig.
- Diplopia

CASOS Nº 15 y 16

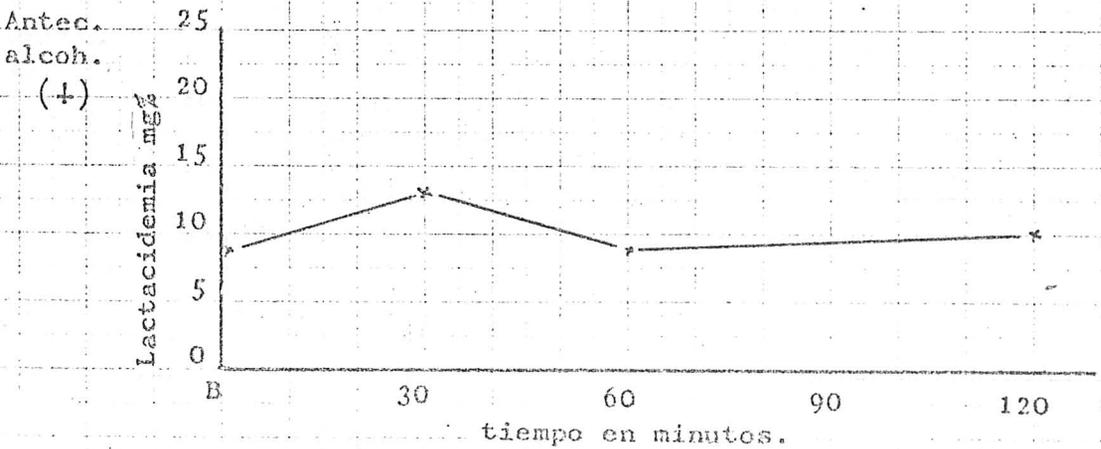
N MMA S H E 18 Peso 54 Dosis Alcohol: 38 ml.



- Mareo
- Calor
- Bochorno
- Sueño
- Cefalea
- Euforia
- Trast. dig.
- Diplopia



N JJM S V E 22 Peso 75 Dosis alcohol: 52,5 ml.



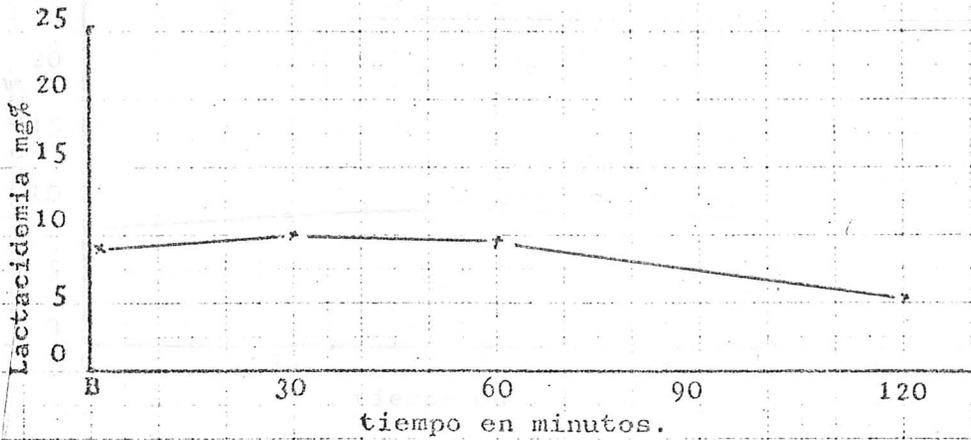
- Mareo
- Calor
- Bochorno
- Sueño
- Cefalea
- Euforia
- Trast. dig.
- Diplopia



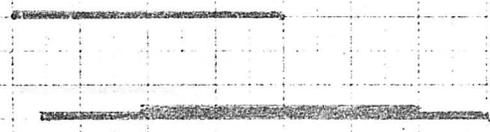
CASOS Nº 17 y 18

M ASP S V E 23 Peso 62 Dosis Alcohol: 43,5 ml.

Antec. alcoh. (+)

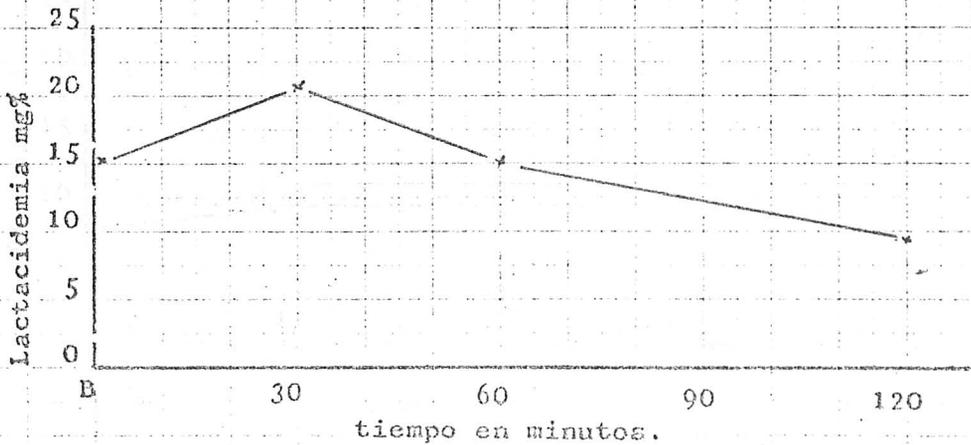


- Mareo
- Calor
- Bochorno
- Sueño
- Cefalea
- Euforia
- Trast. dig.
- Diplopia



M MSS S H E 18 Peso 58 Dosis alcohol: 40,6 ml.

Antec. alcoh. (-)



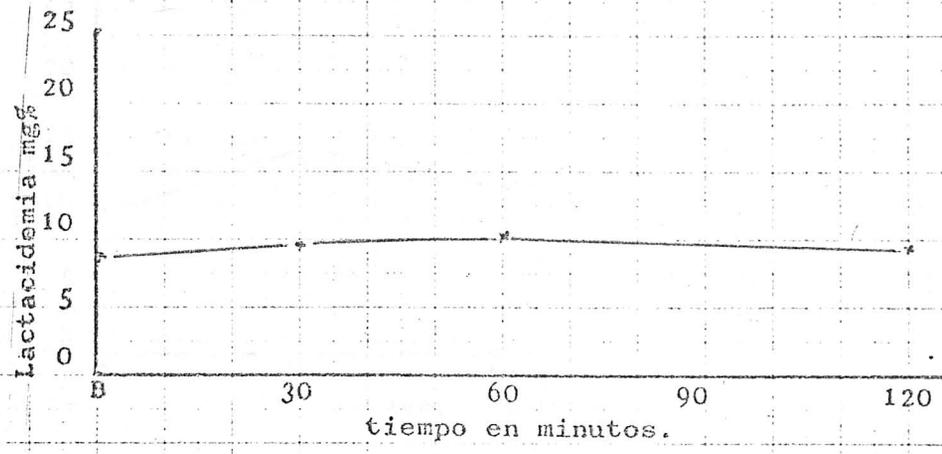
- Mareo
- Calor
- Bochorno
- Sueño
- Cefalea
- Euforia
- Trast. dig.
- Diplopia



CASOS Nº 19 y 20

N LGG S V E 21 Peso 68 Dosis Alcohol: 47,6 ml.

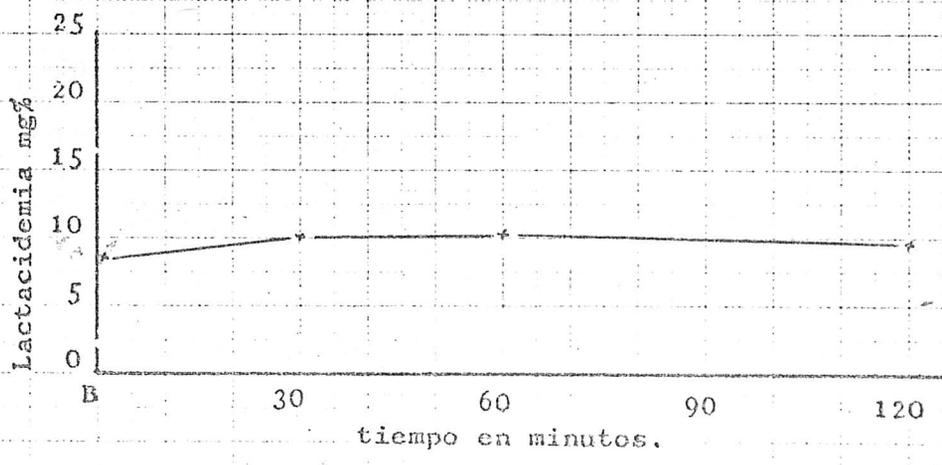
Antec. alcoh. (++)



- Mareo
- Calor
- Bochorno
- Sueño
- Cefalea
- Euforia
- Trast. dig.
- Diplopia

N JSJG S V E 24 Peso 67 Dosis alcohol: 47 ml.

Antec. alcoh. (++)

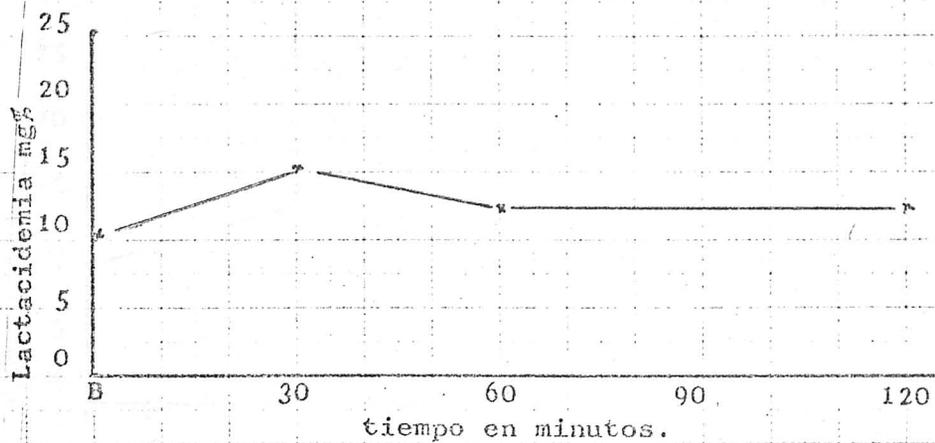


- Mareo
- Calor
- Bochorno
- Sueño
- Cefalea
- Euforia
- Trast. dig.
- Diplopia

CASOS Nº 21 y 22

N EGL S H E 23 Peso 53 Dosis Alcohol: 37 ml.

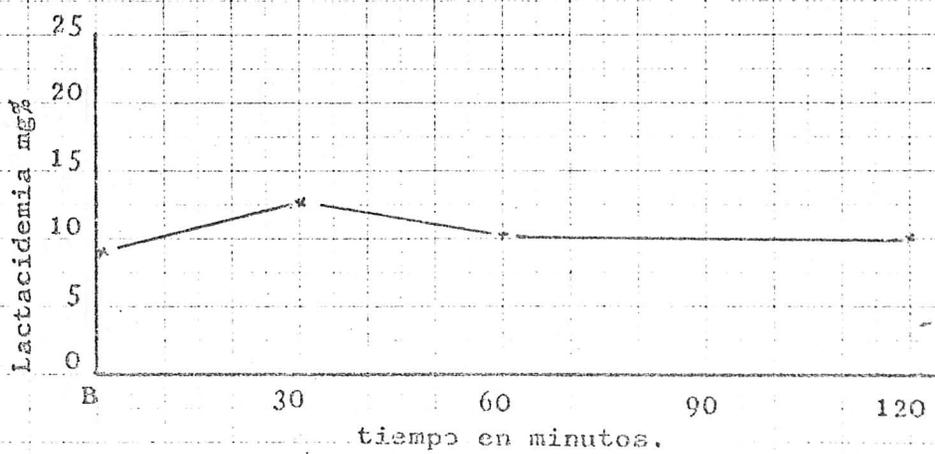
Antec. alcoh. (-)



- Mareo
- Calor
- Bochorno
- Sueño
- Cefalea
- Euforia
- Trast. dig.
- Diplopia

N MCA S H E 21 Peso 52 Dosis alcohol: 36,5 ml.

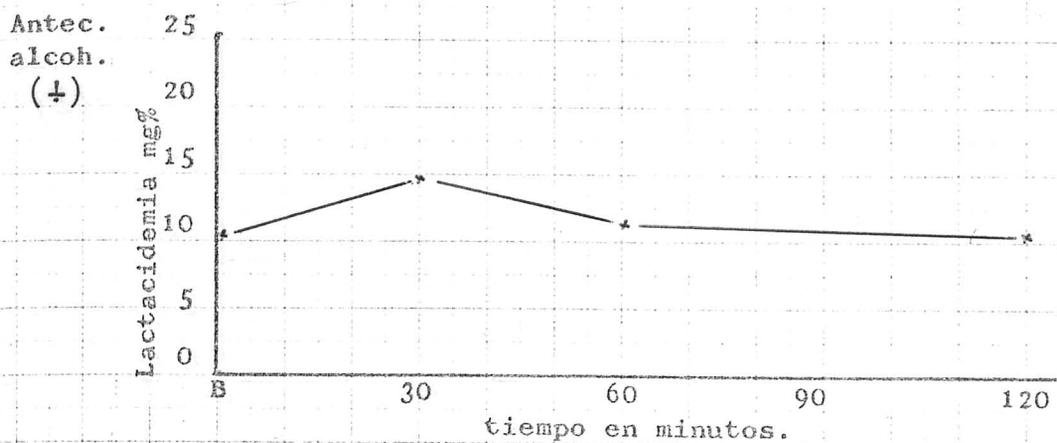
Antec. alcoh. (-)



- Mareo
- Calor
- Bochorno
- Sueño
- Cefalea
- Euforia
- Trast. dig.
- Diplopia

GRAFICA Nº 16

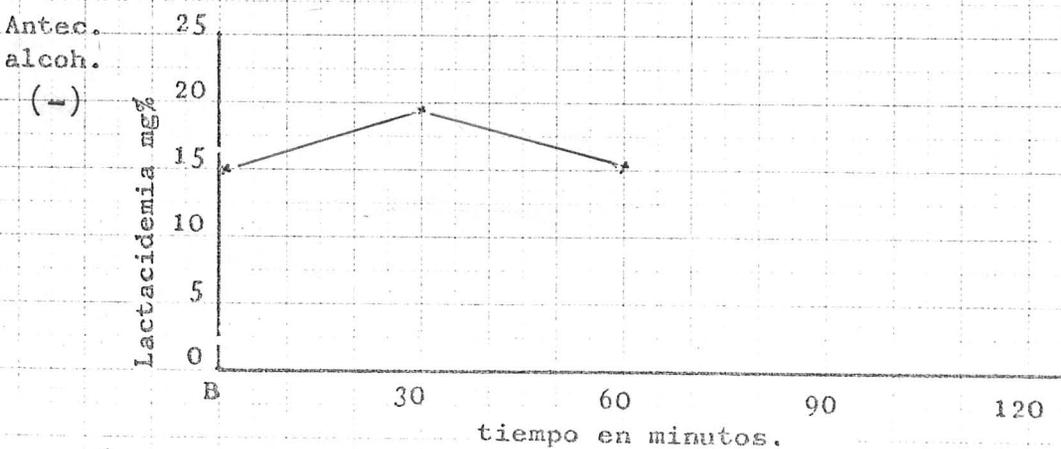
N AGP S H E 21 Peso 58 Dosis Alcohol: 40,6 ml.



- Mareo
- Calor
- Bochorno
- Sueño
- Cefalea
- Euforia
- Trast. dig.
- Diplopia



N MCP S H E 24 Peso 53 Dosis alcohol: 37 ml.

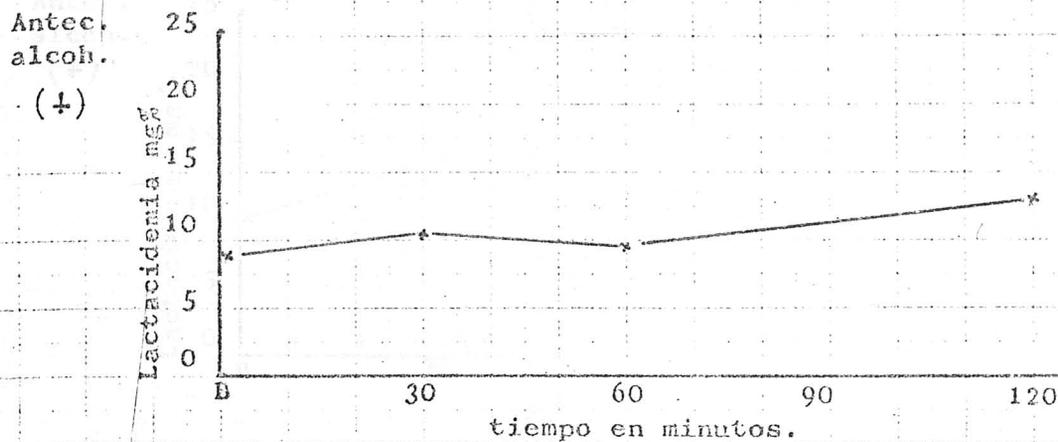


- Mareo
- Calor
- Bochorno
- Sueño
- Cefalea
- Euforia
- Trast. dig.
- Diplopia



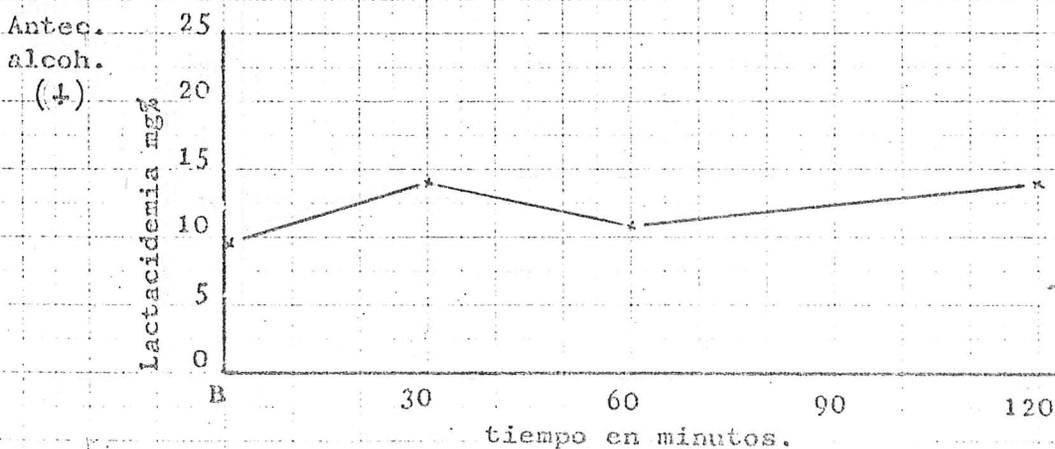
CASOS Nº 25 y 26

N MSG S H E 21 Peso 52 Dosis Alcohol: 36,4 ml.



- Mareo
- Calor
- Bochorno
- Sueño
- Cefalea
- Euforia
- Trast. dig.
- Diplopia

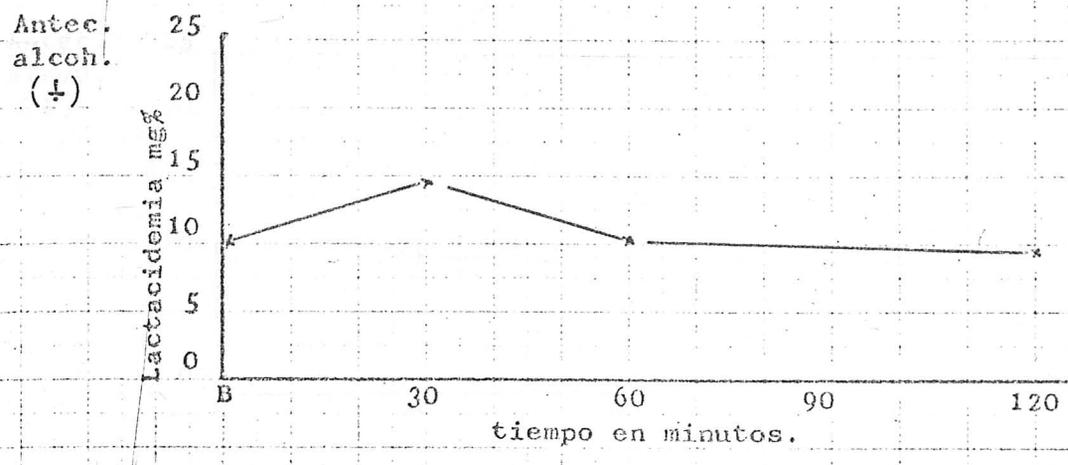
N MMJ S H E 23 Peso 59 Dosis alcohol: 41,3 ml.



- Mareo
- Calor
- Bochorno
- Sueño
- Cefalea
- Euforia
- Trast. dig.
- Diplopia

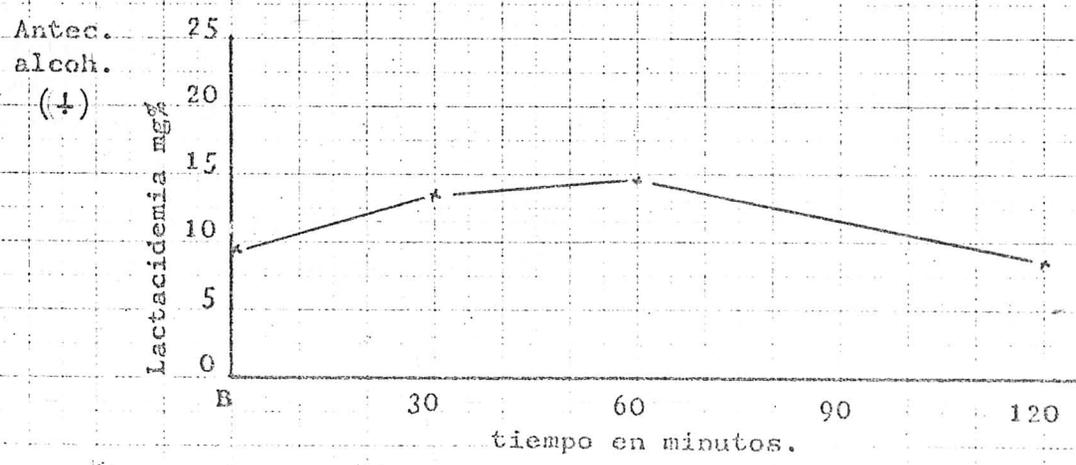
CASOS Nº 27 y 28

N BGE S V E 26 Peso 80 Dosis Alcohol: 56 ml.



- Mareo
- Calor
- Bochorno
- Sueño
- Cefalea
- Euforia
- Trast. dig.
- Diplopia
- Astenia

N CSO S H E 22 Peso 58 Dosis alcohol: 40,6 ml.

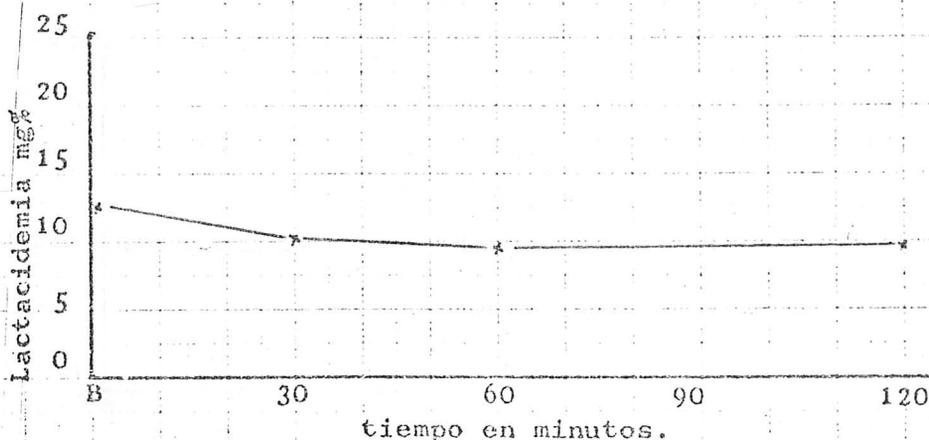


- Mareo
- Calor
- Bochorno
- Sueño
- Cefalea
- Euforia
- Trast. dig.
- Diplopia

CASOS - Nº 29 y 30

N RAA S V E 24 Peso 70 Dosis Alcohol: 49 ml.

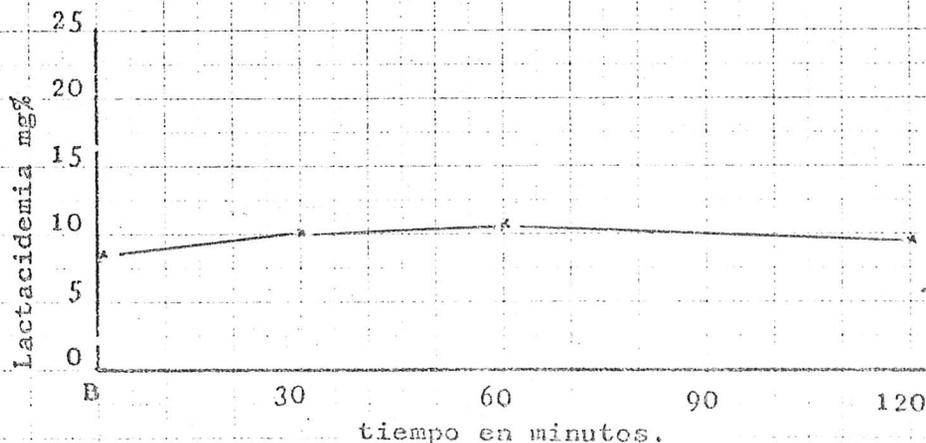
Antec. alcoh. (+)



- Mareo
- Calor
- Bochorno
- Sueño
- Cefalea
- Euforia
- Trast. dig.
- Diplopia

N FGV S V E 26 Peso 70 Dosis alcohol: 49 ml.

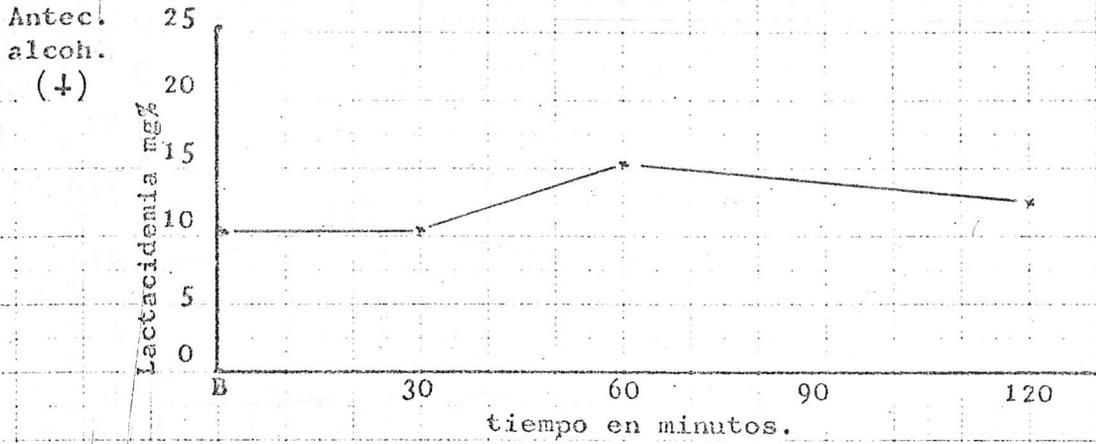
Antec. alcoh. (+)



- Mareo
- Calor
- Bochorno
- Sueño
- Cefalea
- Euforia
- Trast. dig.
- Diplopia

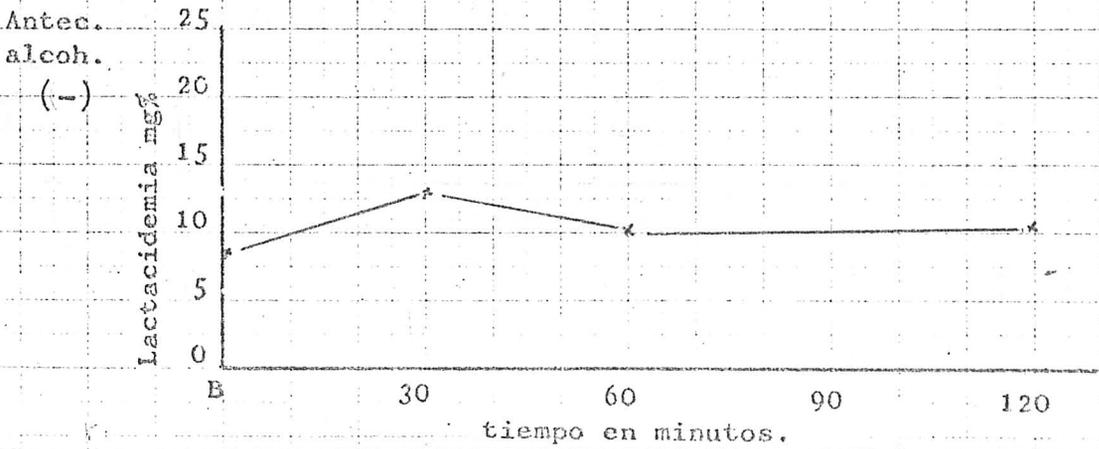
CASOS Nº 31 y 32

N JHS S V E 24 Peso 78 Dosis Alcohol: 55 ml.



- Mareo
- Calor
- Bochorno
- Sueño
- Cefalea
- Euforia
- Trast. dig.
- Diplopia

N SAS S V E 27 Peso 75 Dosis alcohol: 51,5 ml.

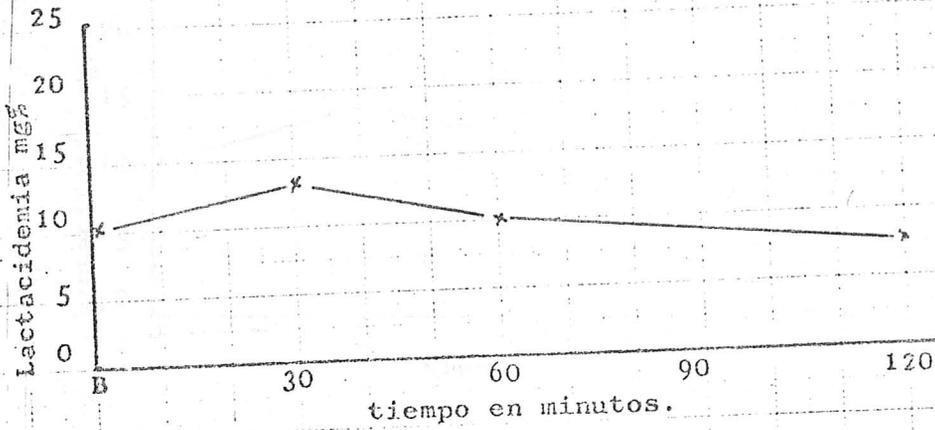


- Mareo
- Calor
- Bochorno
- Sueño
- Cefalea
- Euforia
- Trast. dig.
- Diplopia
- Astenia

CASOS Nº 33 y 34

N BRB S V E 27 Peso 67 Dosis Alcohol: 47 ml.

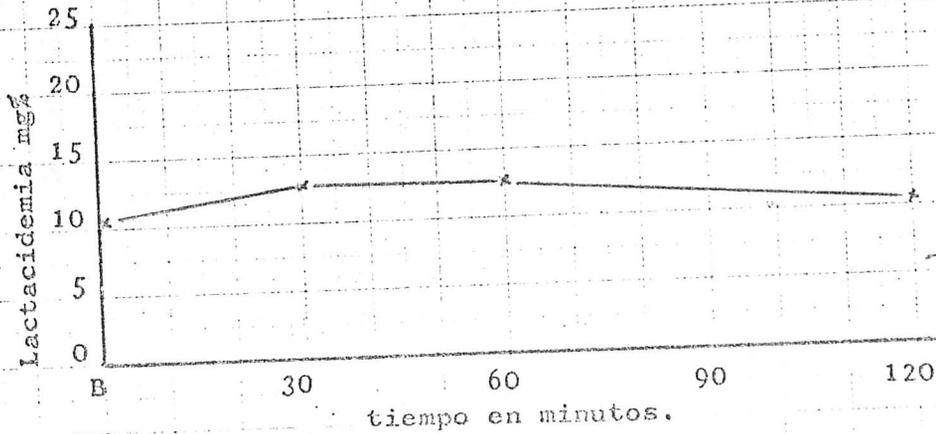
Antec. alcohol. (+)



- Mareo
- Calor
- Bochorno
- Sueño
- Cefalea
- Euforia
- Trast. dig.
- Diplopia

N AMA S V E 23 Peso 75 Dosis alcohol: 52,5 ml.

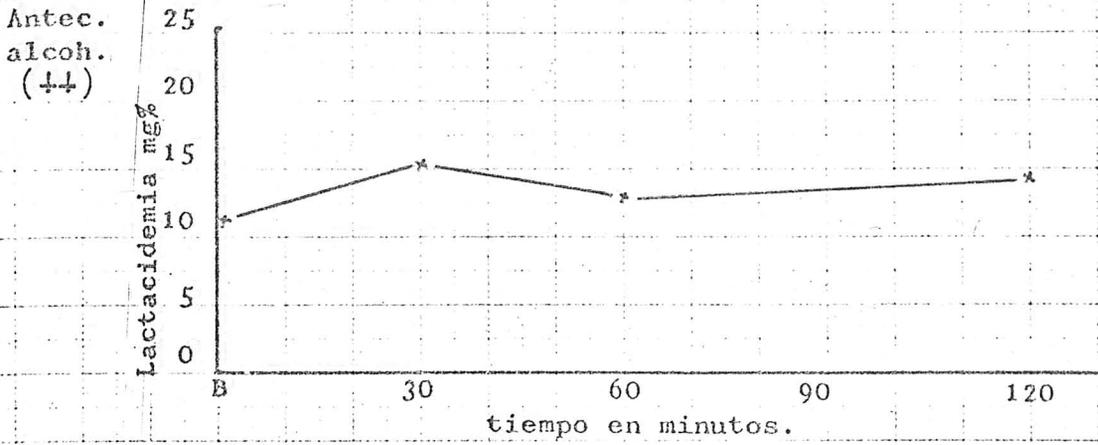
Antec. alcohol. (+)



- Mareo
- Calor
- Bochorno
- Sueño
- Cefalea
- Euforia
- Trast. dig.
- Diplopia

CASOS-Nº 35 y 36

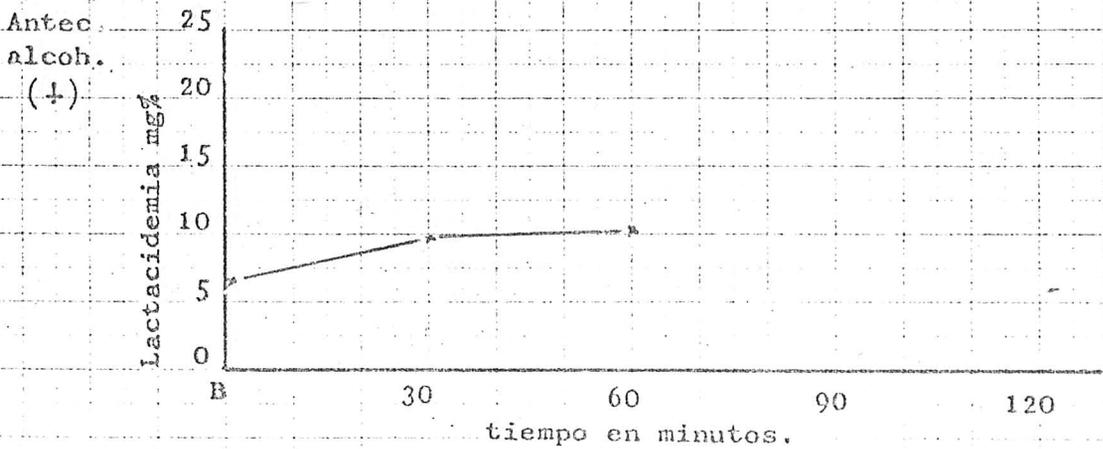
N GPC S V E 26 Peso 68 Dosis Alcohol: 47,6 ml.



- Mareo
- Calor
- Bochorno
- Sueño
- Cefalea
- Euforia
- Trast. dig.
- Diplopia



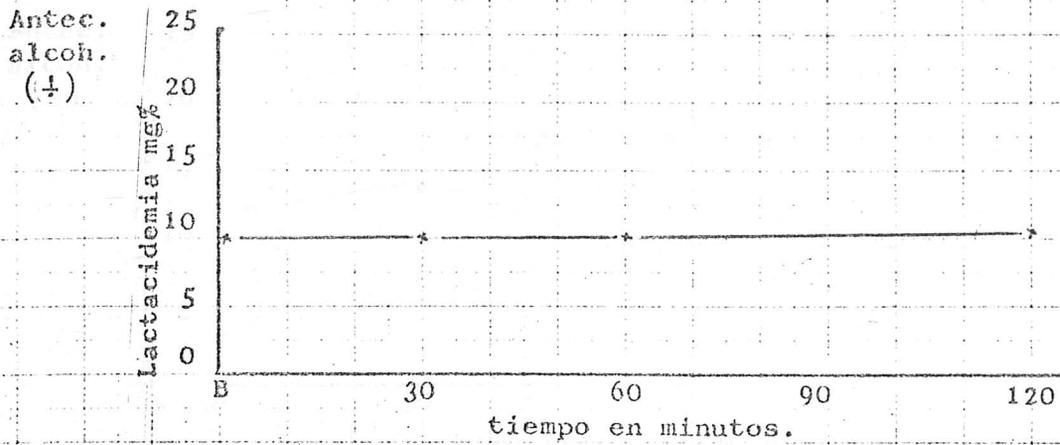
N AGU S V E 18 Peso 54 Dosis alcohol: 37,8 ml.



- Mareo
- Calor
- Bochorno
- Sueño
- Cefalea
- Euforia
- Trast. dig.
- Diplopia
- Lipotimia

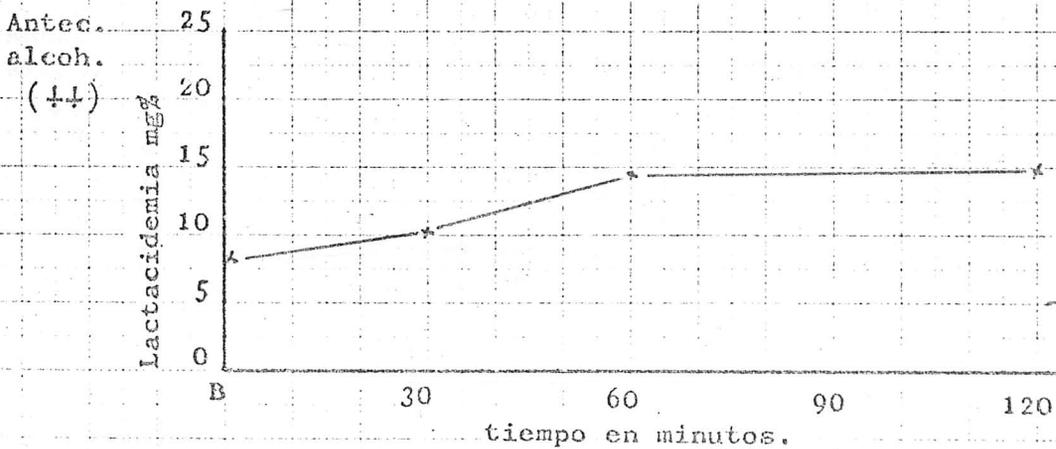
CASOS Nº 37 y 38

N JSE S V E 23 Peso 67 Dosis Alcohol: 47 ml.



- Mareo
- Calor
- Bochorno
- Sueño
- Cefalea
- Euforia
- Trast. dig.
- Diplopia

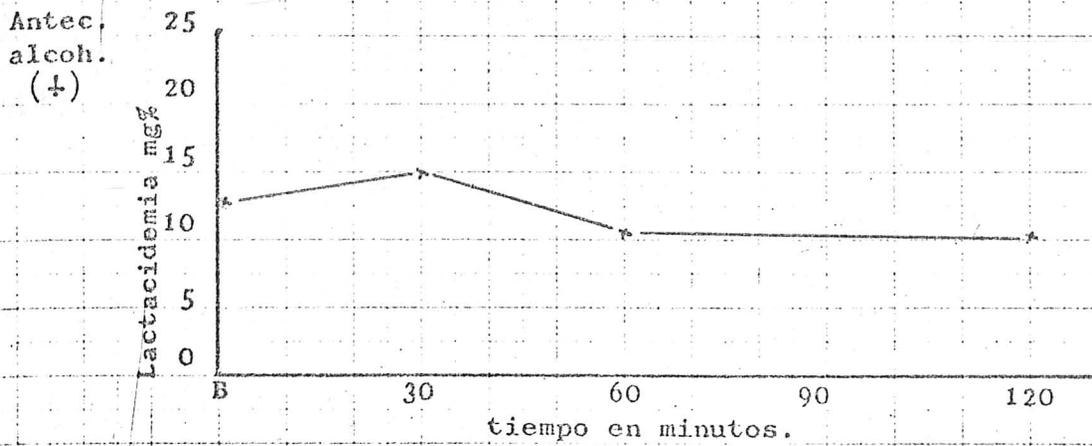
N AGE S V E 25 Peso 60 Dosis alcohol: 42 ml.



- Mareo
- Calor
- Bochorno
- Sueño
- Cefalea
- Euforia
- Trast. dig.
- Diplopia

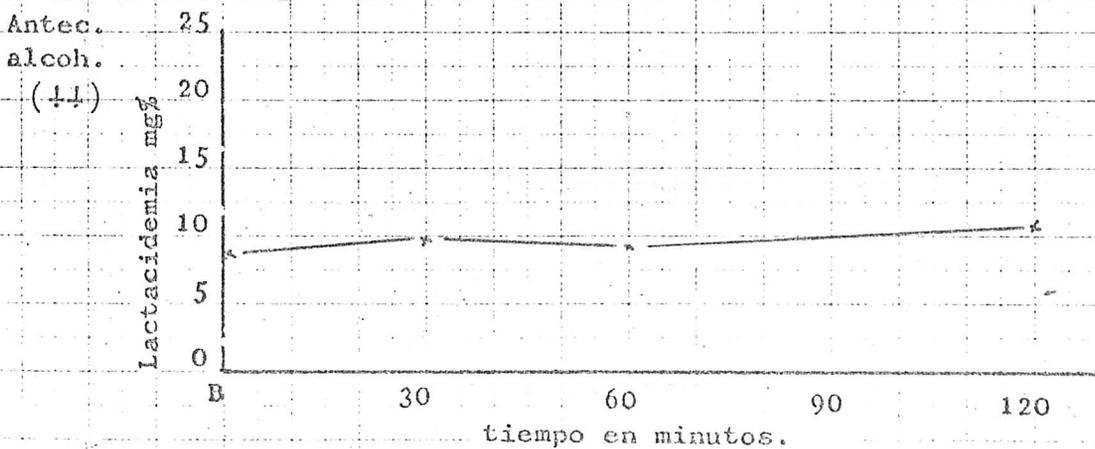
CASOS Nº 39 y 40

N DSM S V E 23 ° Peso 56 Dosis Alcohol: 40 ml.



- Mareo
- Calor
- Bochorno
- Sueño
- Cefalea
- Euforia
- Trast. dig.
- Diplopia

N JSV S V E 25 ° Peso 67 Dosis alcohol: 48 ml.

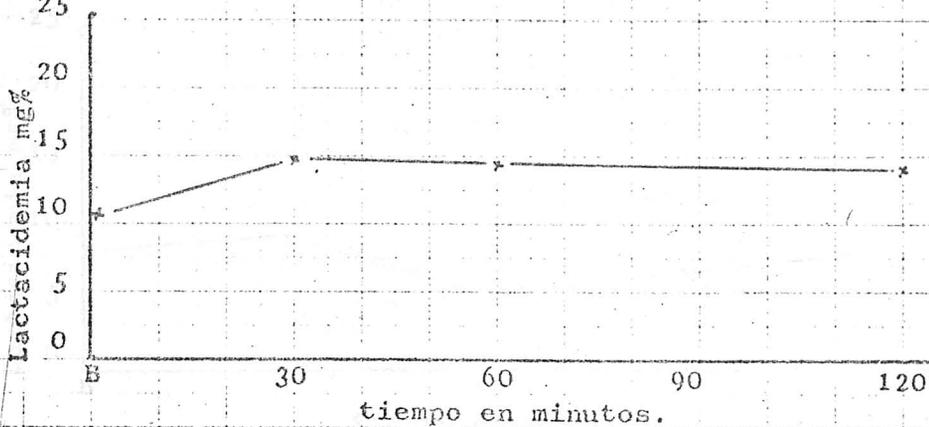


- Mareo
- Calor
- Bochorno
- Sueño
- Cefalea
- Euforia
- Trast. dig.
- Diplopia

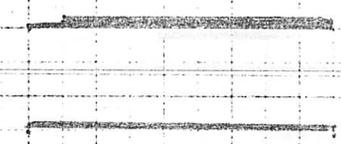
CASOS Nº 41 y 42

N JLM S V E 21 Peso 77 Dosis Alcohol: 53,9 ml.

Antec. 25
alcoh. (±)

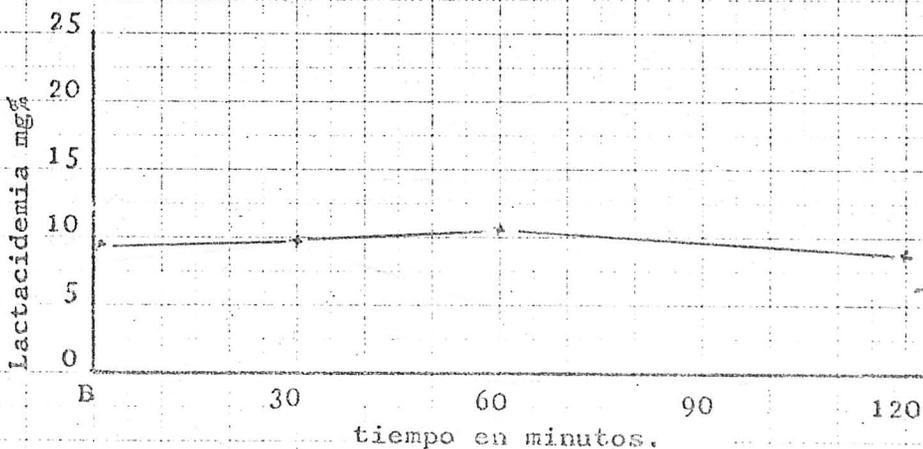


- Mareo
- Calor
- Bochorno
- Sueño
- Cefalea
- Euforia
- Trast. dig.
- Diplopia



N JBG S V E 21 Peso 63 Dosis alcohol: 44,1 ml.

Antec. 25
alcoh. (±)



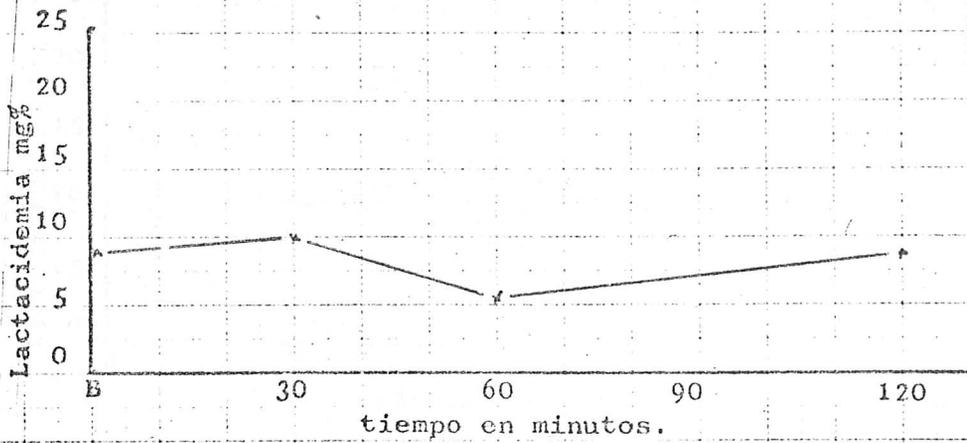
- Mareo
- Calor
- Bochorno
- Sueño
- Cefalea
- Euforia
- Trast. dig.
- Diplopia



CASOS Nº 43 y 44

N AGG S V E 22 Peso 70 Dosis Alcohol: 49 ml.

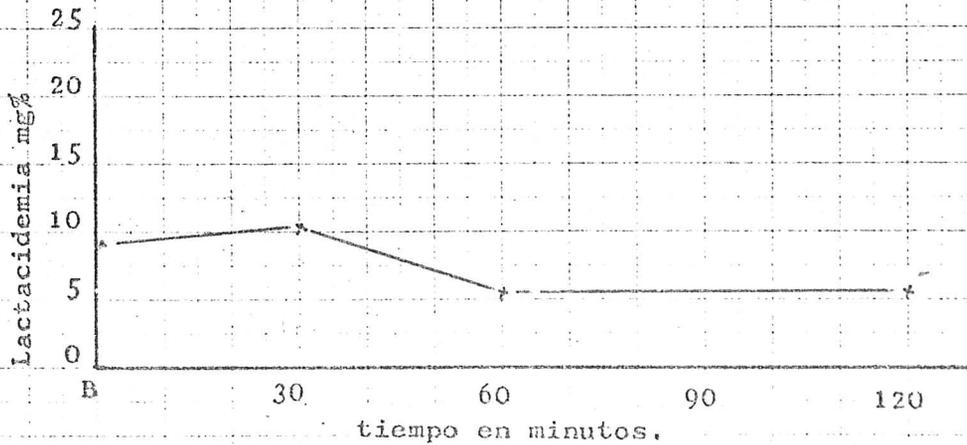
Antec. alcoh. (-)



- Mareo
- Calor
- Bochorno
- Sueño
- Cefalea
- Euforia
- Trast. dig.
- Diplopia

N JHR S V E 23 Peso 70 Dosis alcohol: 49 ml.

Antec. alcoh. (+)

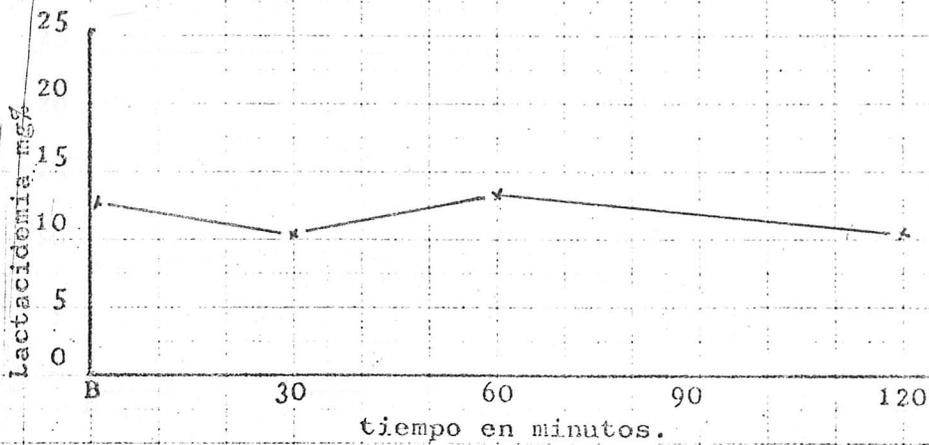


- Mareo
- Calor
- Bochorno
- Sueño
- Cefalea
- Euforia
- Trast. dig.
- Diplopia

CASOS Nº 45 y 46

N MUV S V E 21 Peso 69 Dosis Alcohol: 48 ml.

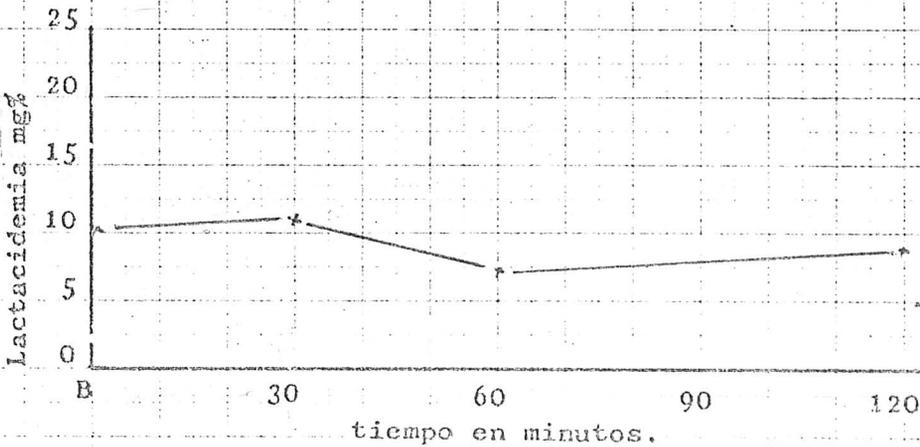
Antec. alcohol. (+)



- Mareo
- Calor
- Bochorno
- Sueño
- Cefalea
- Euforia
- Trast. dig.
- Diplopia

N SRT S V E 21 Peso 65 Dosis alcohol: 45 ml.

Antec. alcohol. (+)

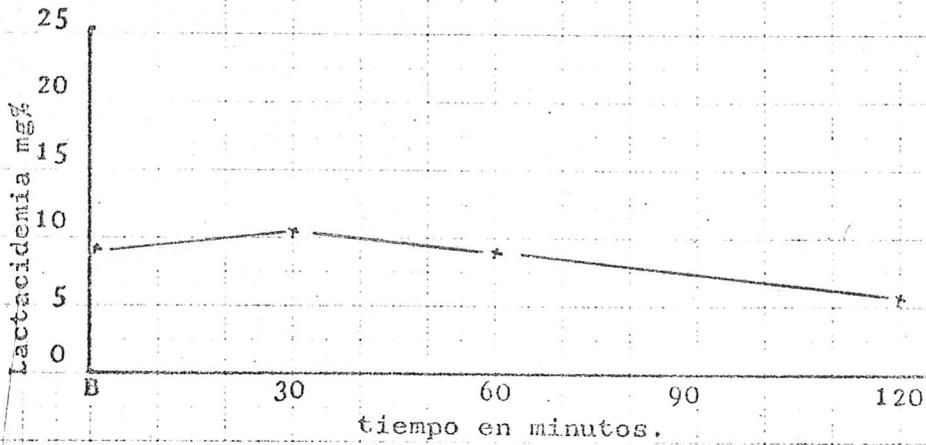


- Mareo
- Calor
- Bochorno
- Sueño
- Cefalea
- Euforia
- Trast. dig.
- Diplopia

CASOS Nº 47 y 48

N JGR S H E 22 Peso 64 Dosis Alcohol: 45 ml.

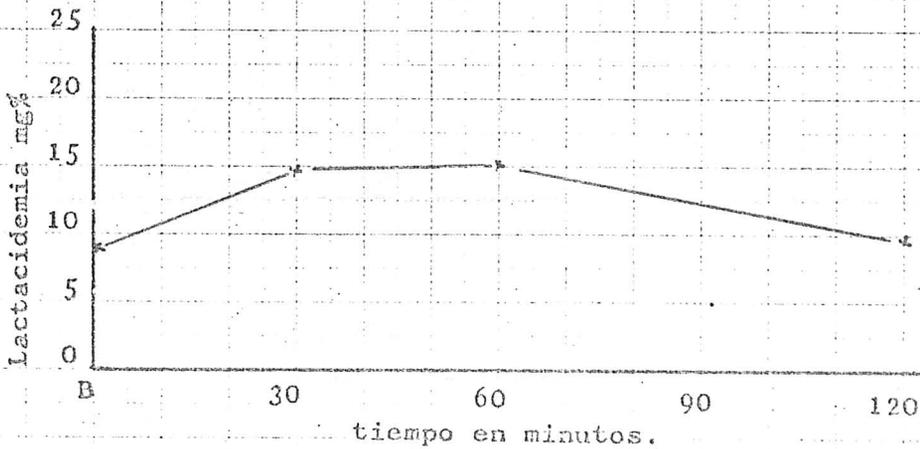
Antec. alcohol. (+)



- Mareo
- Calor
- Bochorno
- Sueño
- Cefalea
- Euforia
- Trast. dig.
- Diplopia

N FRM S V E 21 Peso 65 Dosis alcohol: 46 ml.

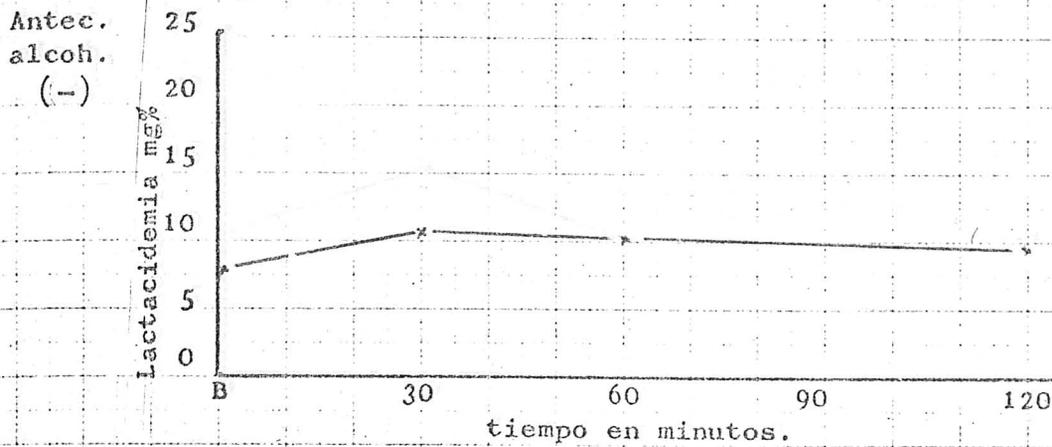
Antec. alcohol. (+)



- Mareo
- Calor
- Bochorno
- Sueño
- Cefalea
- Euforia
- Trast. dig.
- Diplopia

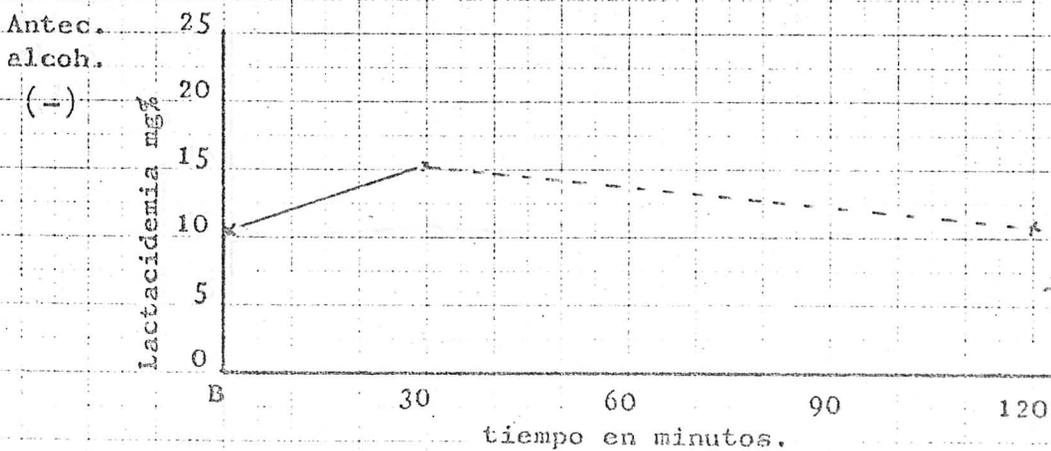
CASOS Nº 49 y 50

N IDC S H E 22 Peso 46 Dosis Alcohol: 33 ml.



- Mareo
- Calor
- Bochorno
- Sueño
- Cefalea
- Euforia
- Trast. dig.
- Diplopia

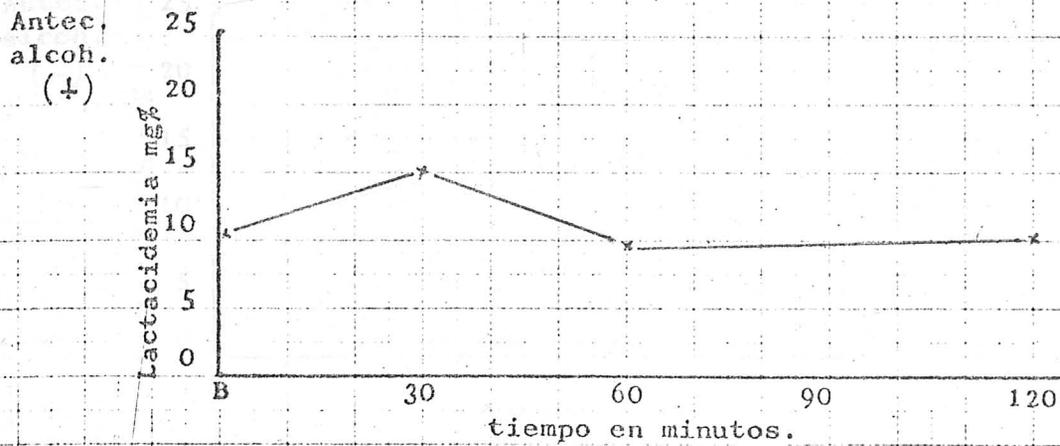
N MLG S H E 21 Peso 53 Dosis alcohol: 38 ml.



- Mareo
- Calor
- Bochorno
- Sueño
- Cefalea
- Euforia
- Trast. dig.
- Diplopia

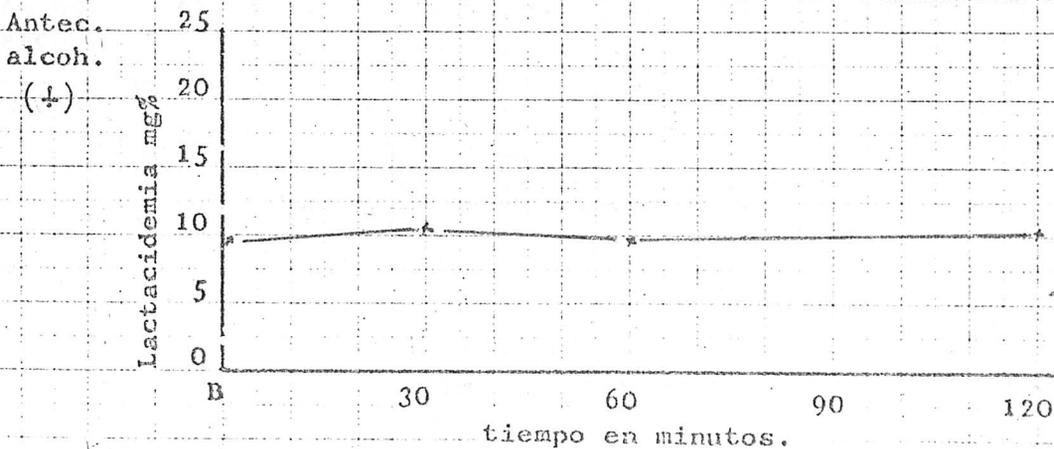
CASOS Nº 51 y 52

N FSS S V E 25 Peso 55 Dosis Alcohol: 39 ml.



- Mareo
- Calor
- Bochorno
- Sueño
- Cefalea
- Euforia
- Trast. dig.
- Diplopia

N HAD S V E 23 Peso 70 Dosis alcohol: 49 ml.

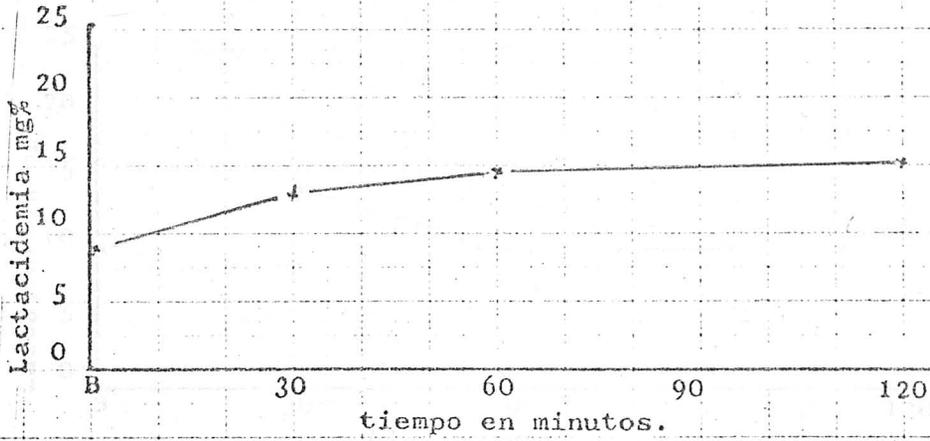


- Mareo
- Calor
- Bochorno
- Sueño
- Cefalea
- Euforia
- Trast. dig.
- Diplopia

CASOS Nº 53 y 54

N AAR S H E 24 Peso 54 Dosis Alcohol: 38 ml.

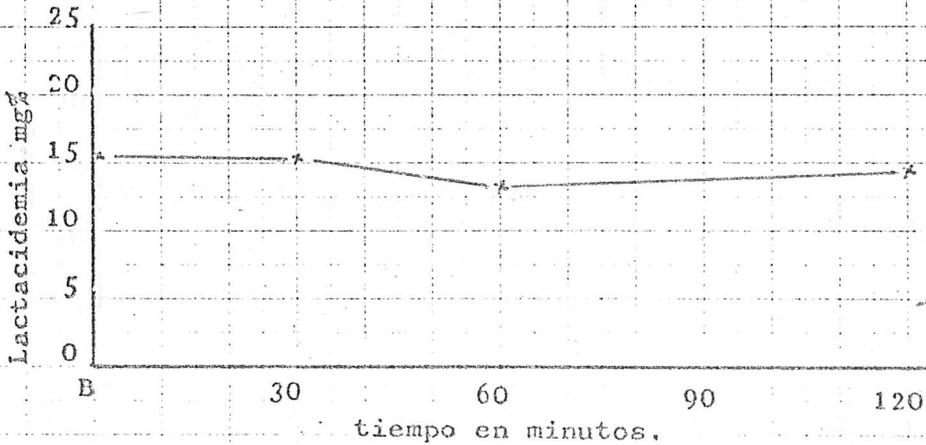
Antec. alcoh. (-)



- Mareo
- Calor
- Bochorno
- Sueño
- Cefalea
- Euforia
- Trast. dig.
- Diplopia

N MGG S H E 22 Peso 54 Dosis alcohol: 37,8 ml.

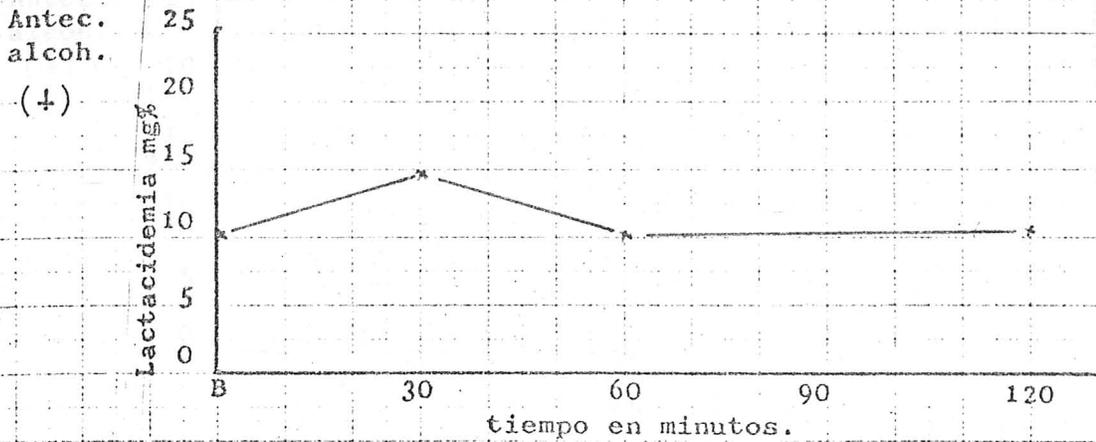
Antec. alcoh. (-)



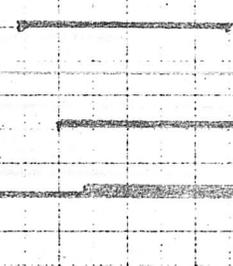
- Mareo
- Calor
- Bochorno
- Sueño
- Cefalea
- Euforia
- Trast. dig.
- Diplopia

CASOS Nº 55 y 56

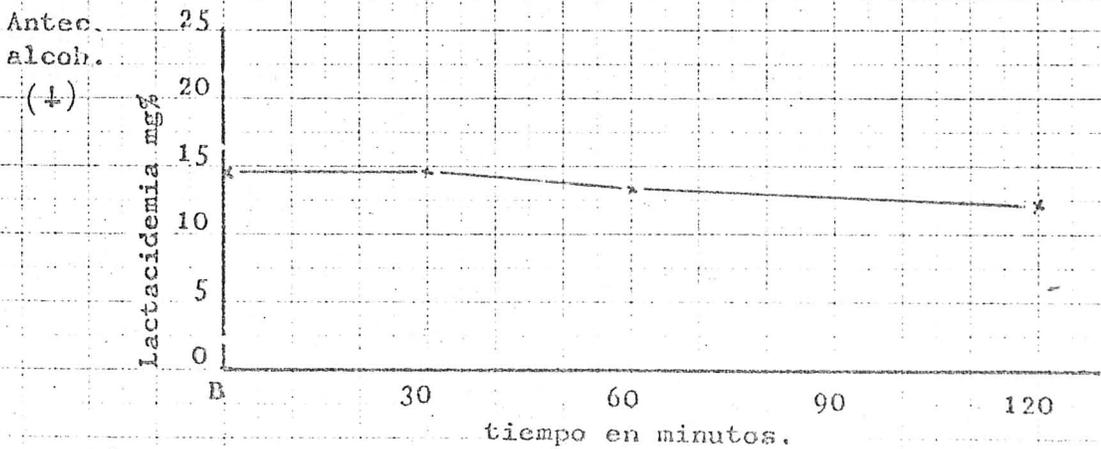
N FCB S V E 24 Peso 66 Dosis Alcohol: 46 ml.



- Mareo
- Calor
- Bochorno
- Sueño
- Cefalea
- Euforia
- Trast. dig.
- Eiplopia



N JAS S V E 22 Peso 66 Dosis alcohol: 46 ml.

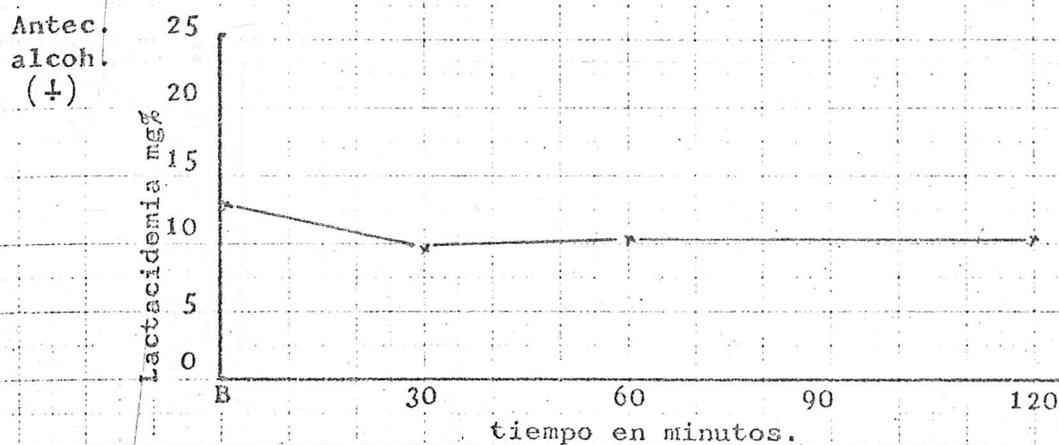


- Mareo
- Calor
- Bochorno
- Sueño
- Cefalea
- Euforia
- Trast. dig.
- Diplopia



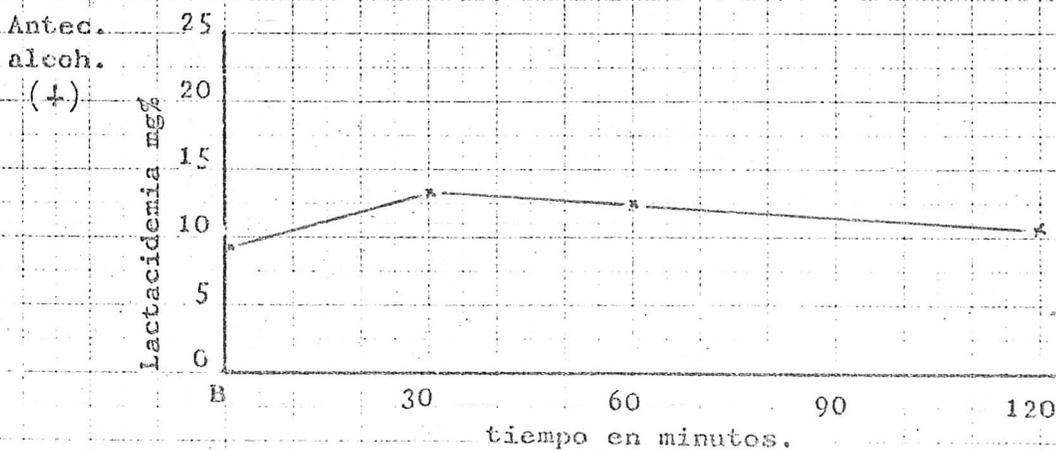
CASOS Nº 57 y 58

N RVR S V E 24 Peso 58,5 Dosis Alcohol: 42 ml.



- Mareo
- Calor
- Bochorno
- Sueño
- Cefalea
- Euforia
- Trast. dig.
- Diplopia

N LCO S V E 22 Peso 69 Dosis alcohol: 49 ml.

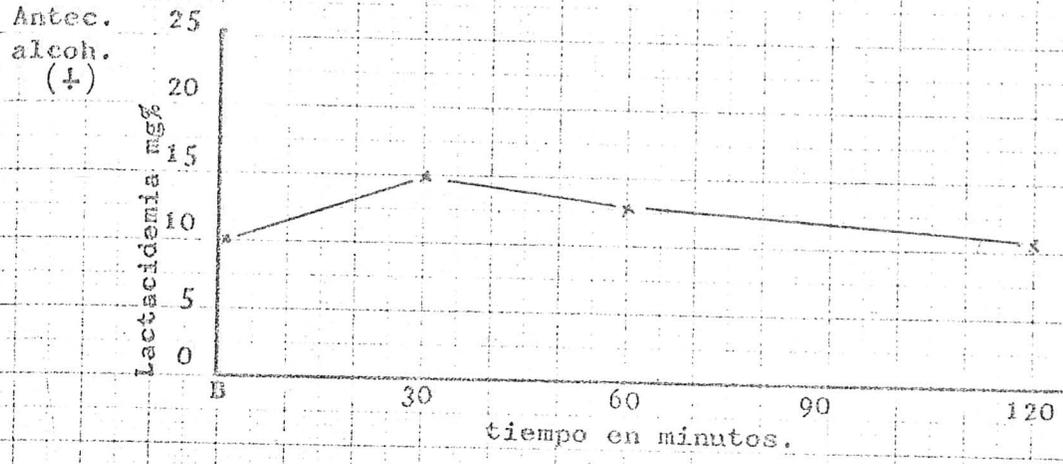


- Mareo
- Calor
- Bochorno
- Sueño
- Cefalea
- Euforia
- Trast. dig.
- Diplopia

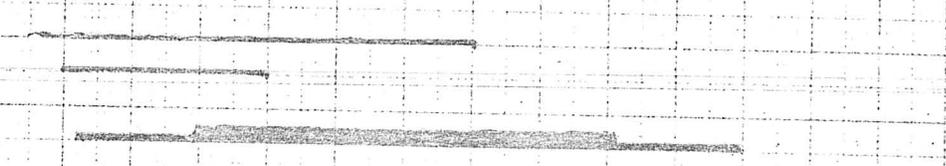
GRAFICA Nº 34

CASOS N° 59 y 60

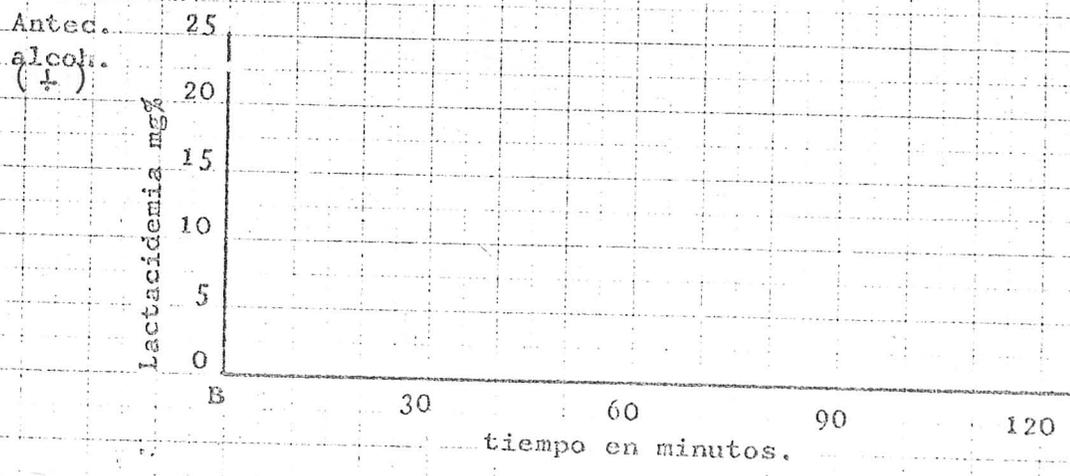
N ATAS HE E 23 Peso 53 Dosis Alcohol: 37 ml.



- Mareo
- Calor
- Bochorno
- Sueño
- Cefalea
- Euforia
- Trast. dig.
- Diplopia



N EEC S V E 27 Peso 64 Dosis alcohol: 44,8 ml.



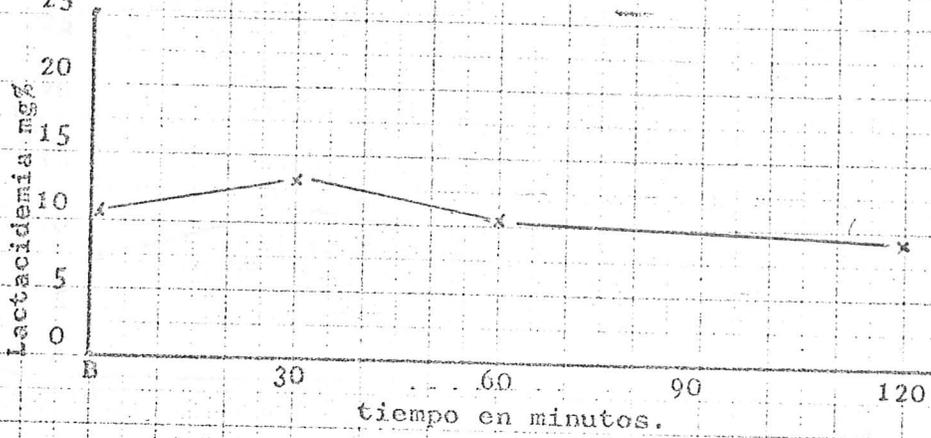
- Mareo
- Calor
- Bochorno
- Sueño
- Cefalea
- Euforia
- Trast. dig.
- Diplopia
- Astenia



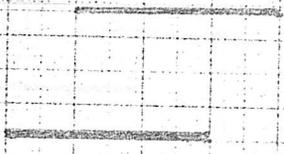
CASOS-Nº 61 y 62

N CTM S V E 24 Peso 70 Dosis Alcohol: 49 ml.

Antec. alcoh. (+)

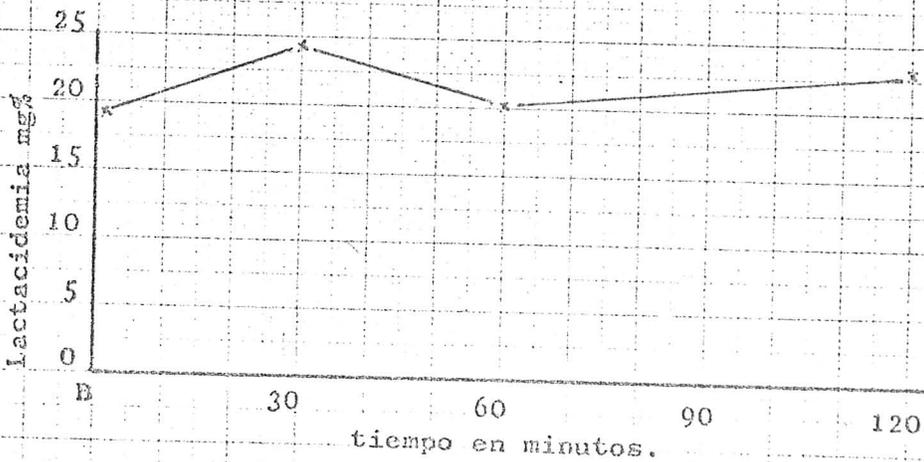


- Mareo
- Calor
- Bochorno
- Sueño
- Cefalea
- Euforia
- Trast. dig.
- Diplopia

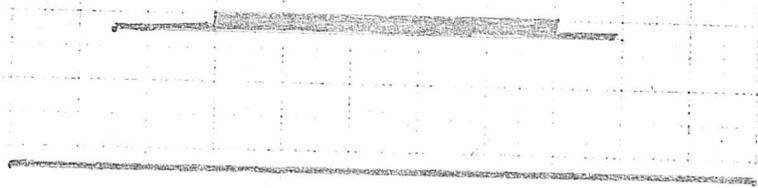


N FRC S V E 23 Peso 70 Dosis alcohol: 49 ml.

Antec. alcoh. (+)

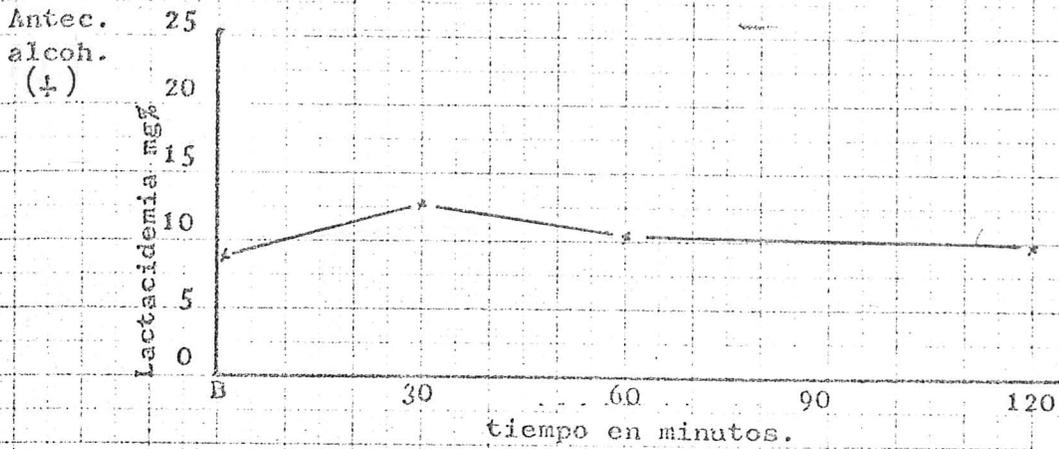


- Mareo
- Calor
- Bochorno
- Sueño
- Cefalea
- Euforia
- Trast. dig.
- Diplopia



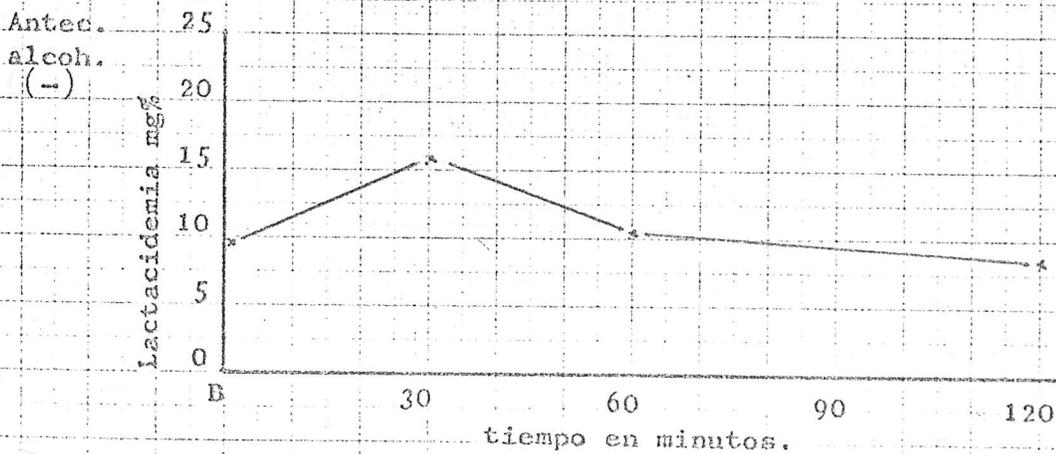
CASOS. Nº 63 y 64

N WFR S V E 24 Peso 64 Dosis Alcohol: 44,8 ml.



- Mareo
- Calor
- Bochorno
- Sueño
- Cefalea
- Euforia
- Trast. dig.
- Diplopia

N ESS S V E 28 Peso 106 Dosis alcohol: 75,2 ml.



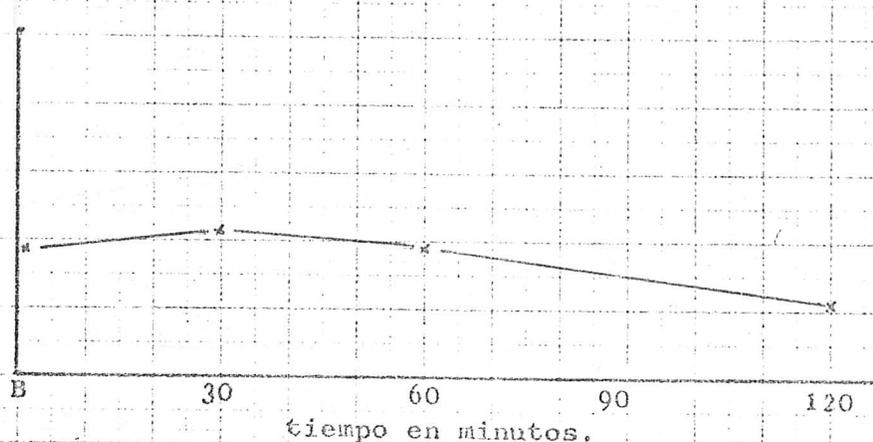
- Mareo
- Calor
- Bochorno
- Sueño
- Cefalea
- Euforia
- Trast. dig.
- Diplopia

CASOS Nº 65 y 66

N FPC S V E 22 Peso 61 Dosis Alcohol: 42,7 ml.

Antec. alcoh. (+)

Lactacidemia mg%

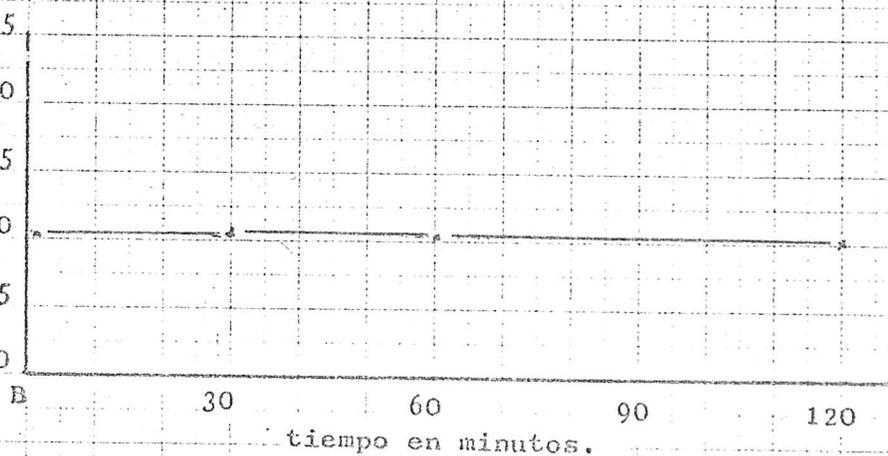


- Mareo
- Calor
- Bochorno
- Sueño
- Cefalea
- Euforia
- Trast. dig.
- Diplopia

N JPM S V E 24 Peso 85 Dosis alcohol: 59,5 ml.

Antec. alcoh. (++)

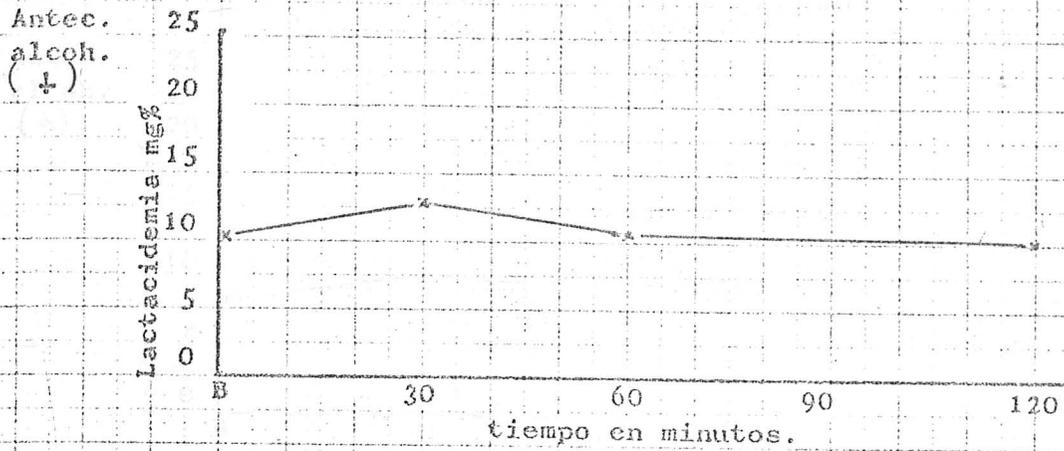
Lactacidemia mg%



- Mareo
- Calor
- Bochorno
- Sueño
- Cefalea
- Euforia
- Trast. dig.
- Diplopia

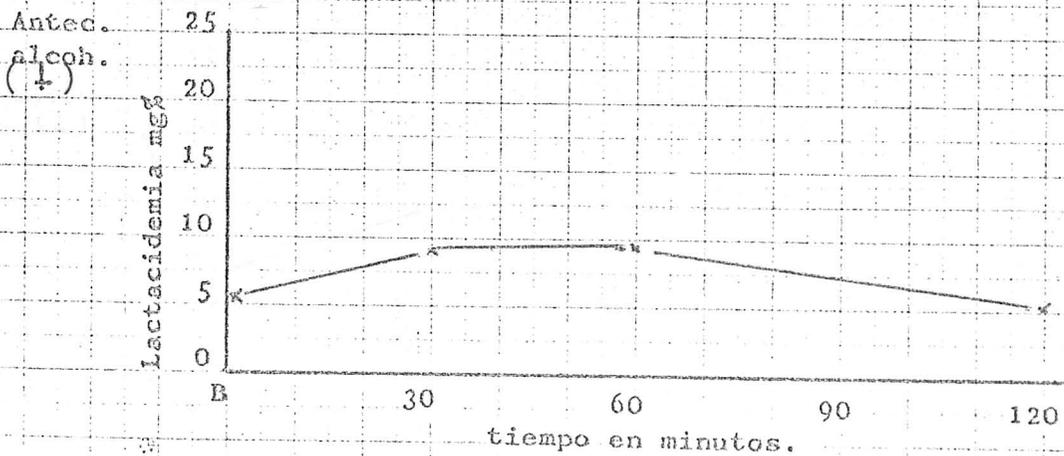
CASOS N° 67 y 68

N FRC S V E 22 Peso 70 Dosis Alcohol: 49 ml.



- Mareo
- Calor
- Bochorno
- Sueño
- Cefalea
- Euforia
- Trast. dig.
- Diplopia

N EOA S V E 22 Peso 63 Dosis alcohol: 45 ml.



- Mareo
- Calor
- Bochorno
- Sueño
- Cefalea
- Euforia
- Trast. dig.
- Diplopia

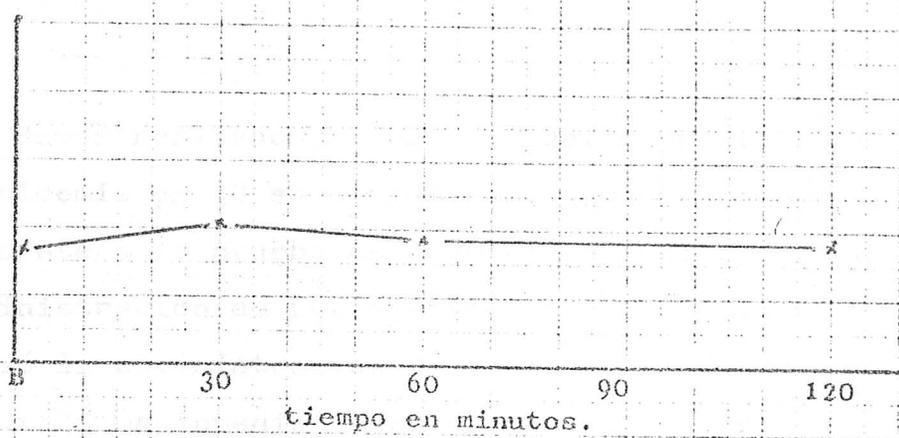
GRAFICA N° 39

CASOS-Nº 69 y 70

N JLC S V E 24 Peso 76 Dosis Alcohol: 54 ml.

Antec. 25
alcoh. (+)

Lactacidemia mg%

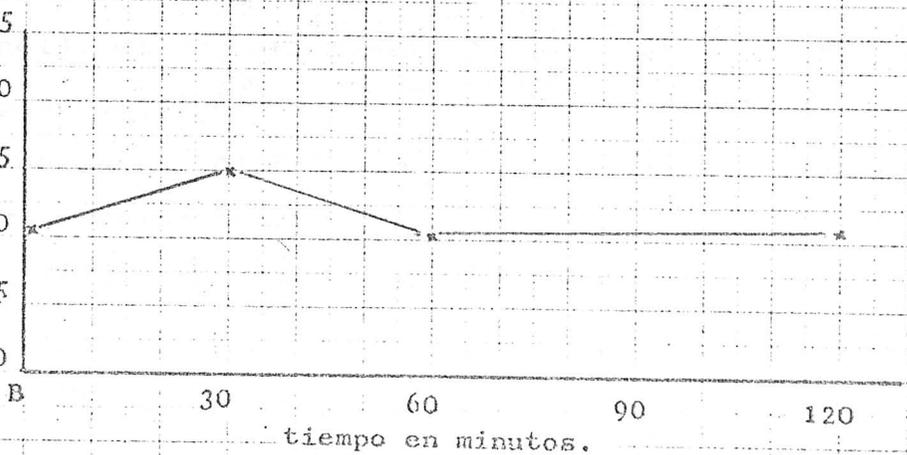


- Mareo
- Calor
- Bochorno
- Sueño
- Cefalea
- Euforia
- Trast. dig.
- Diplopia

N FCB S V E 24 Peso 66 Dosis alcohol: 46 ml.

Antec. 25
alcoh. (+)

Lactacidemia mg%



- Mareo
- Calor
- Bochorno
- Sueño
- Cefalea
- Euforia
- Trast. dig.
- Diplopia

2.- RESULTADOS EN SUJETOS SANOS SOMETIDOS A SOBRECARGA ORAL CON FENFORMINA MAS ALCOHOL ETILICO (Prueba B).

Hemos realizado el estudio del comportamiento de la lactacidemia en 40 sujetos sanos, que se han prestado voluntariamente a la prueba de sobrecarga oral de alcohol etílico y administración de fenformina. Las condiciones en que se realizó la administración de fenformina (40 mg/día, 7 días antes y 25 mg inmediatamente antes de la prueba) y la dosis de alcohol (0,7 ml. por Kg de peso corporal), se indicaron expresamente en la parte de material y métodos. Las edades de estos sujetos oscilaron entre 21 y 50 años, con una edad media de 26 años. De ellos, 32 han sido hombre y 8 mujeres.

En los 40 sujetos que componen este grupo, hemos estudiado previamente a los niveles de lactacidemia en ayunas (a los 30, 60 y 120 minutos de la ingesta de fenformina más alcohol), el comportamiento de las transaminasas séricas y las pruebas de floculación (Kunkel y Mac Lagan). Hemos estudiado estos valores biológicos, a fin de descartar cualquier afección hepática latente o asintomática. Las pruebas de labilidad protéica y transaminasas séricas han sido normales en todos los casos, salvo en uno, en el que no pudimos esclarecer de forma rotunda la presencia de una hepatopatía asintomática, salvo los casos aportados por el laboratorio. Corresponde una vez más al caso número 95 del grupo de población aparentemente sana, en el que se hizo tanto la prueba A como la B, dado el interés especial que ofrecía la posible respuesta a estas pruebas de sobrecarga.

En la tabla número 18 recogemos los valores de la curva de lactacidemia y cifras de transaminasas séricas (GOT y GPT) y valores de las pruebas de floculación (Kunkel y Mac Lagan), de cada uno de los sujetos de la prueba.

En el estudio que llevamos a cabo, hemos tenido en cuenta, como en la prueba A, los siguientes aspectos:

- 1) Estudio personal, individual de cada caso concreto, atendiendo a niveles de lactacidemia y sintomatología subjetiva aparecida tras la ingestión de alcohol etílico más fenformina a las dosis que se indicaron en su momento (gráficas números 43 a 62),
- 2) Consideración global de los valores máximos, mínimos y medios de lactacidemia en condiciones basales, y a los 30, 60 y 120 minutos tras la ingesta de ambas sustancias.
- 3) Momento de máxima elevación de la curva de lactacidemia en los 40 sujetos estudiados.
- 4) Relación entre cifras de lactacidemia y máxima intensidad de la sintomatología subjetiva, consideradas en conjunto.
- 5) Grados de respuesta a la sobrecarga oral de alcohol más fenformina, obtenidos en cada uno de los voluntarios y reparto de esta gradación entre los mismos.
- 6) Relación entre antecedentes alcohólicos y tipo de respuesta obtenido tras la sobrecarga oral de fenformina más alcohol.

Curvas de Lactacidemia provocada por alcohol y Fenformina. En 40 sujetos sanos.

Obs.	Sexo	Edad	Pruebas L. Proteica		Transaminasas U.I.		Curva de Lactacidemia en mgr%			
			Kunkel	Mc. Lagan	GOT	GPT	Basal	30'	60'	120'
1	V	25	4,-	0,8	30	15	9,6	13,2	11,4	12,6
2	V	26	8,6	1,-	42	25	8,5	15,3	13,5	8,7
3	H	24	9,-	2,-	22	15	9,7	15,2	15,5	11,-
4	V	23	8,5	3,5	34	20	9,6	20,-	11,5	13,4
5	V	22	5,-	1,-	25	15	11,4	14,7	14,-	11,7
6	V	22	8,-	1,-	55	35	7,5	19,2	20,7	14,1
7	V	22	10,-	1,5	20	12	8,9	13,7	12,2	10,3
8	V	23	8,-	1,-	24	16	11,7	17,8	13,4	11,5
9	V	23	4,5	1,-	40	25	9,8	16,7	15,9	12,7
10	V	25	7,-	1,-	25	10	11,3	15,8	13,3	9,2
11	V	25	7,-	1,-	30	30	13,7	19,7	13,5	13,1
12	V	24	8,5	1,-	22	16	8,2	18,3	17,1	12,2
13	V	24	8,-	1,-	40	25	13,6	16,5	16,9	14,1
14	V	23	20,-	3,-	97	200	11,6	14,1	13,2	12,7
15	V	23	5,-	2,-	24	10	11,-	17,5	16,6	10,5
16	H	23	8,-	4,-	18	12	11,9	14,7	13,-	11,3
17	V	26	7,5	1,-	52	25	14,1	17,-	16,8	14,8
18	V	25	9,-	1,-	22	10	16,-	17,9	19,2	13,1
19	V	23	10,-	1,-	40	25	9,6	14,4	11,3	8,9
20	V	29	6,5	1,-	20	12	11,8	8,9	10,1	15,3
21	V	27	8,5	2,5	52	30	11,3	13,6	14,5	17,2
22	H	22	7,5	2,-	40	30	15,5	28,2	23,8	22,7
23	V	25	6,5	3,-	25	16	12,2	16,-	15,2	6,6
24	V	21	6,-	1,5	50	32	10,5	12,8	12,8	15,7
25	H	24	3,5	1,-	20	10	9,5	16,2	14,1	13,7
26	H	25	9,-	1,-	30	20	10,5	13,1	13,7	11,9
27	V	29	5,5	2,-	50	32	10,6	15,5	16,9	16,-
28	V	21	2,-	1,-	17	12	15,1	19,7	13,7	14,6
29	V	22	6,-	1,5	46	25	16,4	19,6	20,2	16,4
30	V	23	5,-	1,5	22	10	14,-	20,2	23,9	21,-
31	V	27	2,-	1,-	40	25	13,6	21,8	17,4	16,9
32	H	36	2,5	1,-	47	32	10,-	18,6	16,7	8,6
33	V	32	4,5	1,-	27	14	11,7	17,2	13,3	10,9
34	H	24	4,-	1,-	52	25	8,9	16,5	18,4	15,5
35	V	50	8,5	1,-	30	16	9,4	16,5	15,8	12,7
36	V	21	9,5	1,-	24	14	9,4	14,6	13,3	12,-
37	V	23	5,-	1,-	50	35	13,2	17,7	18,8	12,2
38	V	27	8,-	1,-	45	30	9,9	13,6	17,4	12,7
39	V	20	5,-	1,-	28	12	13,6	20,7	19,3	13,2
40	H	29	8,5	1,5	20	10	10,4	17,1	16,-	15,1

1).- Con respecto al punto primero, como ya se indicó en material y métodos, realizamos una determinación de lactacidemia basal, es decir, en ayunas; y a los 30, 60 y 120 minutos tras la ingesta de fenformina más alcohol etílico. De forma simultánea interrogábamos al sujeto, a lo largo de la prueba, sobre la aparición de manifestaciones subjetivas, que se evaluaban con arreglo a grados de intensidad I, II o III. De esta manera, junto con la incidencia de los distintos síntomas subjetivos, eran anotados cuidadosamente los grados de los mismos y su duración en el tiempo.

La sintomatología hallada en estos individuos, tal como registramos en la tabla número 14, fué la siguiente: mareo (60 % de los casos); sueño (55,2 %); euforia (37,5 %); calor (17,5 %); bochornos (15 %); astenia (12,5 %); bulimia (12,5 %); cefalea (10 %); diplopia (7,5 %); parestesias - (2,5 %); visión borrosa (2,5 %); disartria (2,5 %); asintomáticos (5 %). (véase tabla núm. 25).

Así pues, el síntoma más frecuentemente encontrado tras la administración de fenformina más etanol, fué el mareo seguido de sueño y de sensación de euforia en tercer lugar. Otros síntomas de menor incidencia son recogidos en la tabla citada.

La gradación de la sintomatología fué variable de unos sujetos a otros, tal como recogemos en la tabla número 19.

Asímismo, el comienzo y la duración de los síntomas fué diferente de unos sujetos a otros. Ambos datos vienen recogidos en la gráfica correspondiente a cada individuo, - por cuyo motivo omitimos la descripción detallada (gráficas

TABLA Nº 19

Sintomatología subjetiva en 40 sujetos de prueba sometidos a sobrecarga oral con alcohol más fenformina. Reparto de los síntomas según la intensidad acusada en cada caso.

<u>Síntomas</u>	<u>Grado I</u>	<u>Grado II</u>	<u>Grado III</u>
Mareo)	12	7	5
Calor	5	1	1
Bochorno	4	2	---
Sueño	14	5 _v	2
Cefalea	3	1	---
Euforia	10	3	2
Trast. dig.	---	---	---
Diplopia	1	2	---
Lipotimia	---	---	---
Astenia	2	1	2
Bulimia	1	3	1
Parestesias	---	---	---
Visión borrosa	1	---	---
Disartria	---	1	---

números 13 y 14).

TABLA Nº 25

Sintomatología subjetiva presentada en 40 sujetos de prueba, sometidos a sobrecarga oral con alcohol más fenformina. Reparto porcentual en los mismos según su frecuencia.

<u>Síntomas</u>	<u>Número de casos</u>	<u>%</u>
Mareo	24	60,-
Sueño	21	52,5
Euforia	15	37,5
Calor	7	17,5
Bochorno	6	15,-
Astenia	5	12,5
Bulimia	5	12,5
Cefalea	4	10,-
Diplopía	3	7,5
Parestesias	1	2,5
Visión borrosa	1	2,5
Disartria	1	2,5
Asintomáticos	2	5,-

números 43 a 62).

La máxima incidencia del comienzo de la sintomatología se registró entre los 3 y 20 minutos siguientes a la ingestión de la fenformina más alcohol. Esto ocurrió en 33 sujetos (82,5 % del total).

En cuanto a la máxima intensidad de los síntomas se registró en el intervalo comprendido entre los 30 y 60 minutos siguientes a la ingesta antes citada.

2).- Consideración global de los valores máximos, mínimos y medios de cada uno de los puntos de la curva.- Estos valores vienen recogidos en la tabla y gráfica números 17 y 42 respectivamente. En lo que se refiere a la curva del valor medio, observamos que la máxima elevación promedia de la lactacidemia se registró a los 30 minutos de la sobrecarga oral de fenformina más etanol; a los 60 minutos los valores permanecían aún elevados y a los 120 minutos habían descendido para acercarse a los valores basales.

La desviación standard de cada uno de los puntos de la curva, fué la siguiente: basal \pm 2,23; a los 30 minutos \pm 3,21; a los 60 minutos \pm 3,21; y a los 120 minutos \pm 3,14.

3).- Momento de máxima elevación de la curva de lactacidemia en los 40 sujetos estudiados.- La máxima elevación de la lactacidemia se produjo a los 30 minutos en 21 sujetos (52,5 % del total); a los 60 minutos ocurrió en 15 sujetos (37,5 %) y a los 120 minutos se presentó en 4 (10 %). En condiciones basales no registramos ninguna elevación máxima del lactato sanguíneo en este grupo de sujetos estudiados. (Ver tabla número 17).

Hemos podido observar que en la gran mayoría de los sujetos de este apartado (90 %) se presentó el acmé de la lactacidemia en el intervalo comprendido entre 30 y 60 minutos.

4).- Relación entre cifras de lactacidemia y máxima intensidad de la sintomatología subjetiva, consideradas en conjunto.- Hemos estudiado de forma sistemática en cada caso particular, la posible correlación entre el dato bioquímico (ácido láctico sérico), y las manifestaciones subjetivas de los individuos de prueba tras la administración de fenformina más etanol. Efectivamente, pudimos comprobar una correlación estrecha entre ambos extremos, cosa que ocurrió en 32 sujetos (80 % del total). En el 20 % restante no pudimos establecer esta relación de forma clara.

5).- Grados de respuesta a la sobrecarga oral de fenformina más alcohol, obtenidos en cada uno de los voluntarios y reparto de esta gradación entre los mismos. Al igual que en la prueba A (sujetos sometidos a sobrecarga con alcohol etílico únicamente), hemos clasificado el tipo de respuesta observado por cada individuo con arreglo a estas categorías:

Respuesta tipo I.-

Consideramos como tal, a la reacción hallada en individuos de la prueba en los que se presentaba:

- Un nivel de lactacidemia no alterado o muy discretamente elevado respecto a la cifra basal.

- Síntomas subjetivos mínimos, es decir, de grado I con o sin aparición de sueño o de euforia, que eran los síntomas presentados con mayor frecuencia en el total de individuos estudiados por nosotros.

Con arreglo a estas premisas, no encontramos ningún sujeto de prueba en los que se diera esta respuesta, es decir, leve o muy discreta manifestación subjetiva o bioquímica tras la ingestión oral de alcohol más fenformina.

Respuesta tipo II.-

Así designamos a la que se presentó en aquellos sujetos de prueba, en los que tras recibir la dosis oral de fenformina más etanol, mostraron las siguientes manifestaciones subjetivas y bioquímicas:

- Aparición de un nivel de lactacidemia máxima de hasta 5 mg % por encima de la cifra basal, en alguno de los puntos de la curva de lactacidemia efectuada.

- Aparición de síntomas subjetivos grado II, en alguno de los momentos de la prueba y tras la ingesta de fenformina más alcohol etílico.

- Y/o síntomas cualesquiera de grado I, II o III que se presentaron inmediatamente después de la sobrecarga y que persistieron hasta el final de la prueba que nos ocupa.

Con arreglo a estos parámetros, 16 sujetos de prueba (40 % del total), presentaron una respuesta de tipo II, es decir, moderada. (Ver gráfica número 63).

Respuesta tipo III.-

Clasificamos como tal la que presentaron aquellos sujetos de prueba en los que tras la sobrecarga oral citada en líneas anteriores, mostraron los siguientes valores biológicos y datos subjetivos:

- Lactacidemia de 6 a 10 mg % o más, con respecto a la cifra de lactacidemia basal, en alguno de los puntos de la curva efectuada.

- Euforia y somnolencia de grados II o III, en alguno de los momentos de la citada prueba.

- Y/o aparición de diversos síntomas subjetivos - (3 o más) aunque fueran de intensidad variable, en alguno de los momentos de la prueba.

Considerando estas premisas, 24 sujetos (60 % del total), presentaron una respuesta que catalogamos como de tipo III.

En resumen:

1º) Todos los sujetos de la prueba B presentaron una cifra de lactacidemia basal normal, salvo un caso, en quien la cifra inicial basal fué ligeramente elevada (16,4 mg %).

2º) En los 40 sujetos sanos estudiados (100 %) de forma experimental y a los que se provocó una sobrecarga oral con fenformina más alcohol etílico (prueba B), se obtuvo un tipo de respuesta que calificamos como II o III, es decir, como moderada o intensa; presentándose en ellos como consecuencia de la sobrecarga antedicha, una elevación de los niveles de ácido láctico sérico superior a los 5 mg %, como mínimo, por encima de la basal en algún momento de la prueba; y junto a ello aparición de síntomas subjetivos moderados o intensos.

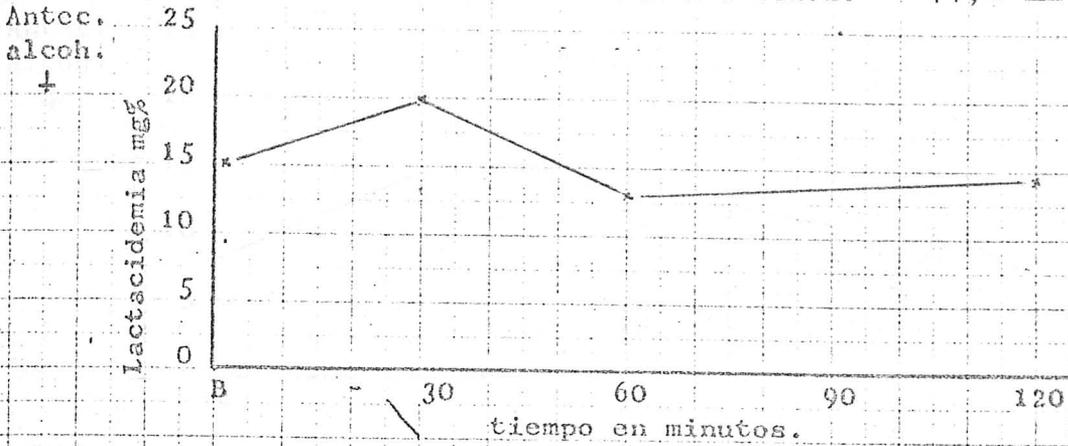
3º) En ningún sujeto de prueba, la administración de una sobrecarga oral de fenformina más alcohol etílico, provocó alteraciones leves en la lactacidemia o en la sintomatología subjetiva. Siempre se dieron respuestas moderadas (tipo II) o intensas (tipo III).

CASOS Nº 1 y 2

4º) Hemos observado como en dos casos (5 % del total) no se presentó ninguna sintomatología subjetiva, tras la administración de alcohol más fenformina ya citada. En cambio, también aquí hubo elevaciones considerables de lactacidemia tras la consabida sobrecarga.

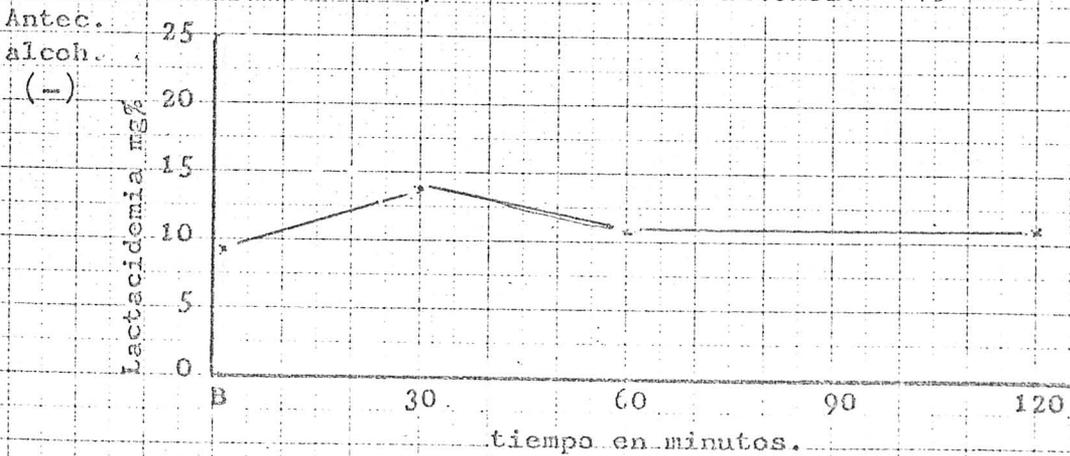
CASOS Nº 1 y 2

N LBR S V E 21 Peso 63 Dosis Fenformina: 375 mg.
 Dosis Alcohol: 44,1 ml.



- Mareo
- Calor
- Bochorno
- Sueño
- Cefalea
- Euforia
- Trast. dig.
- Diplopia

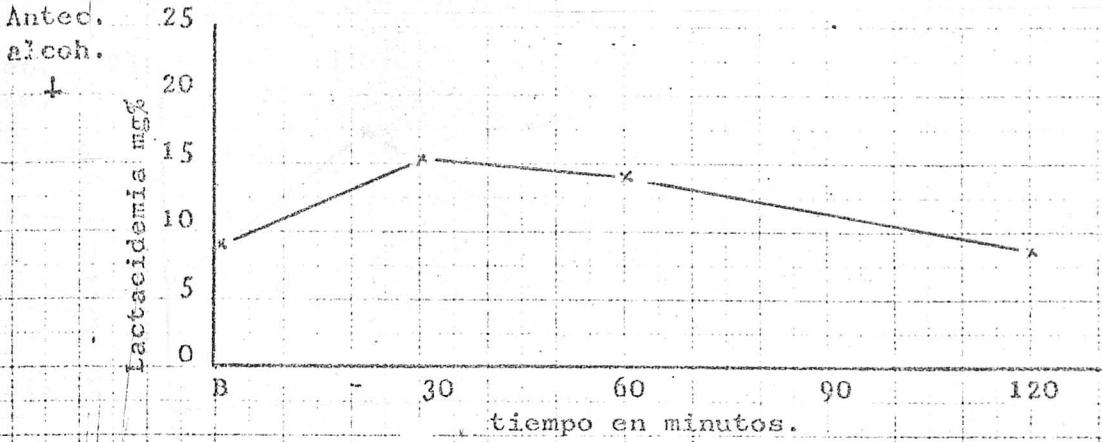
N EGV S V E 25 Peso 70 Dosis Fenformina: 375 mg.
 Dosis Alcohol: 49 ml.



- Mareo
- Calor
- Bochorno
- Sueño
- Cefalea
- Euforia
- Trast. dig.
- Diplopia

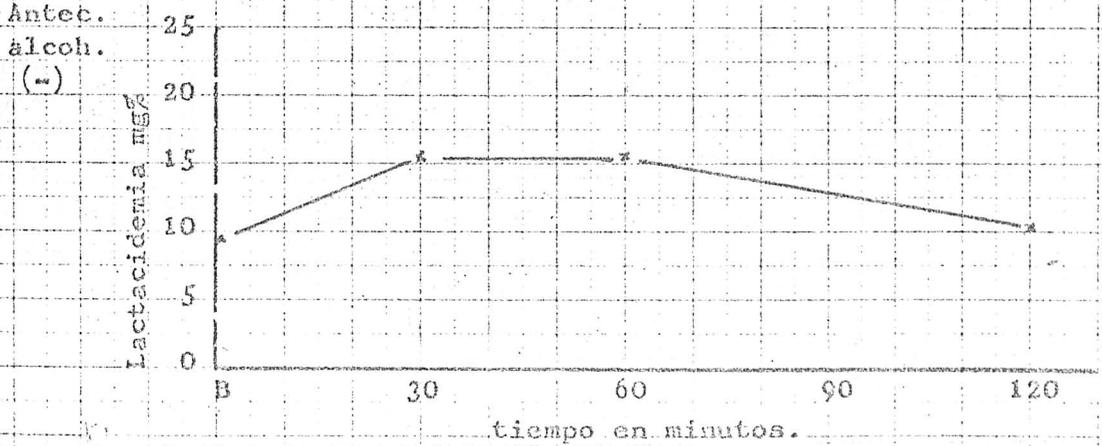
CASOS Nº 3 y 4

N DPR S V E 26 Peso 75 Dosis Fenformina: 375 mg.
 Dosis Alcohol: 52,5 ml.



Mareo
 Calor
 Bochorno
 Sueño
 Cefalea
 Euforia
 Trast. dig.
 Diplopia

N MDP S H E 24 Peso 56,5 Dosis Fenformina: 375 mg.
 Dosis Alcohol: 39,5 ml.

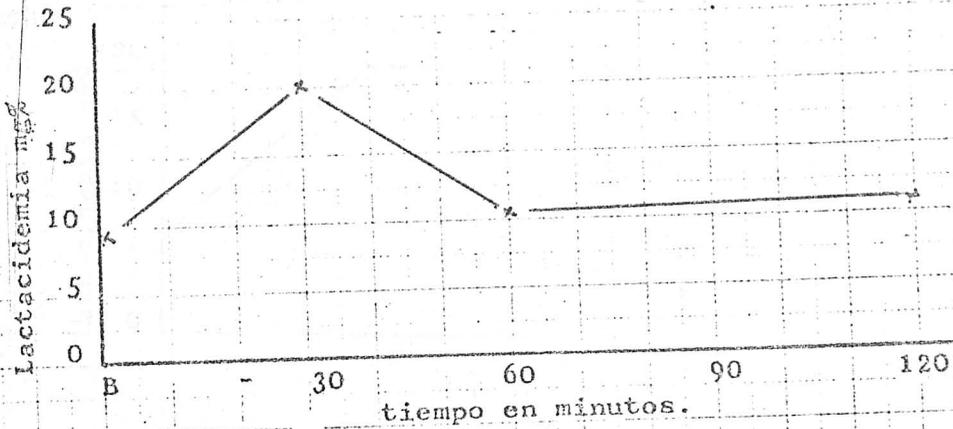


Mareo
 Calor
 Bochorno
 Sueño
 Cefalea
 Euforia
 Trast. dig.
 Diplopia

CASOS Nº 5 y 6

N PCR S V E 23 Peso 67 Dosis Fenformina: 375 mg.
 Dosis Alcohol: 46,9 ml.

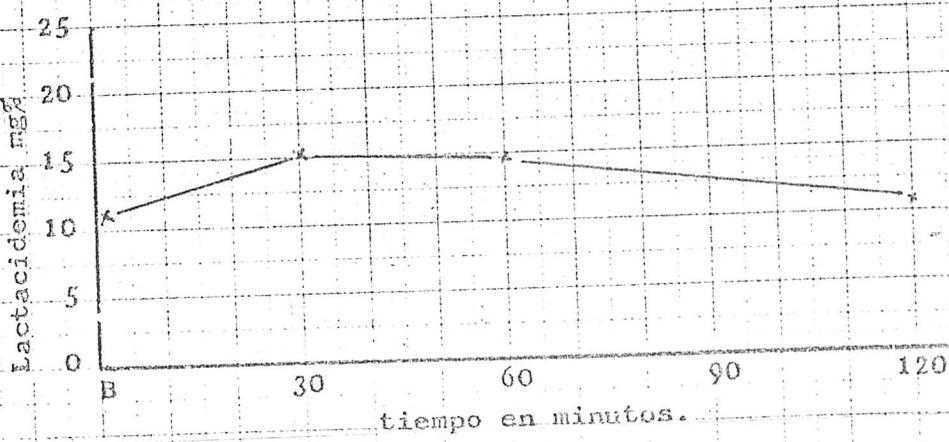
Antec. alcoh. ++



- Mareo
- Calor
- Bochorno
- Sueño
- Cefalea
- Euforia
- Trast. dig.
- Diplopia

N MMA S V E 22 Peso 62,5 Dosis Fenformina: 375 mg.
 Dosis Alcohol: 43,75 ml.

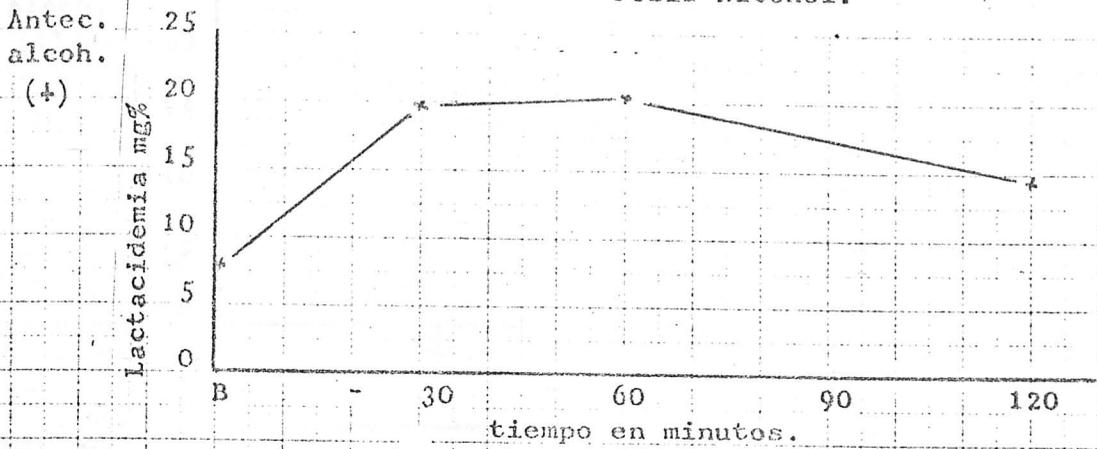
Antec. alcoh. +



- Mareo
- Calor
- Bochorno
- Sueño
- Cefalea
- Euforia
- Trast. dig.
- Diplopia

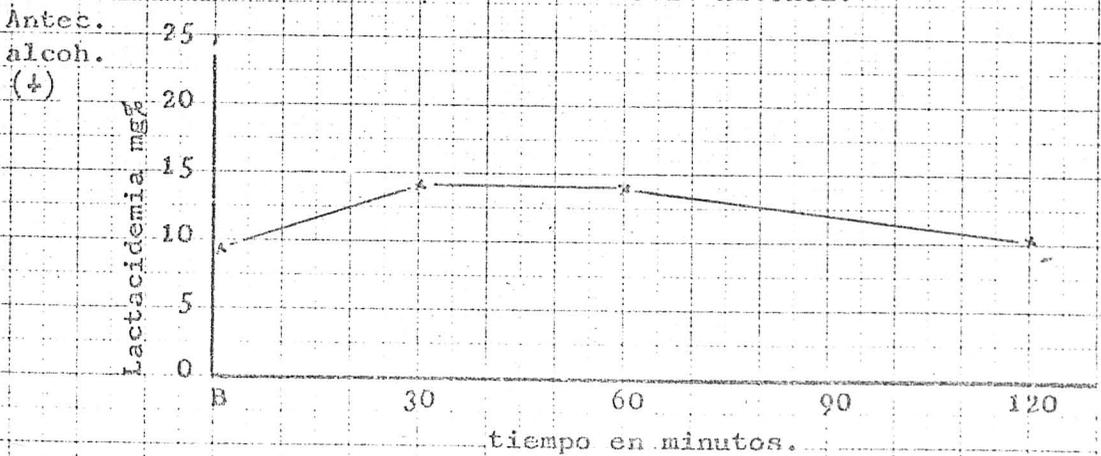
CASOS Nº 7 y 8

N FRM S V E 22 Peso 62,5 Dosis Fenformina: 375 mg.
 Dosis Alcohol: 43,75 ml.



- Mareo
- Calor
- Bochorno
- Sueño
- Cefalea
- Euforia
- Trast. dig.
- Diplopia

N ETC S V E 22 Peso 72 Dosis Fenformina: 375 mg.
 Dosis Alcohol: 50,4 ml.



- Mareo
- Calor
- Bochorno
- Sueño
- Cefalea
- Euforia
- Trast. dig.
- Diplopia
- Bulimia

CASOS Nº 9 y 10

175

N FRH S V E 23

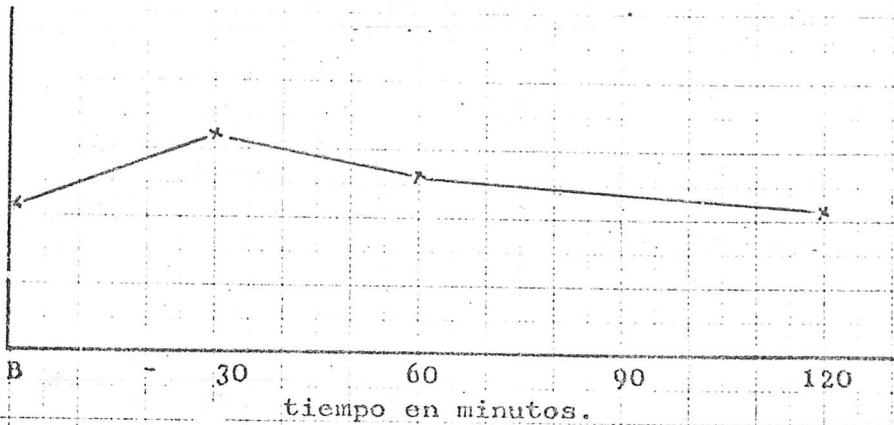
Peso 72,5

Dosis Fenformina: 375 mg.

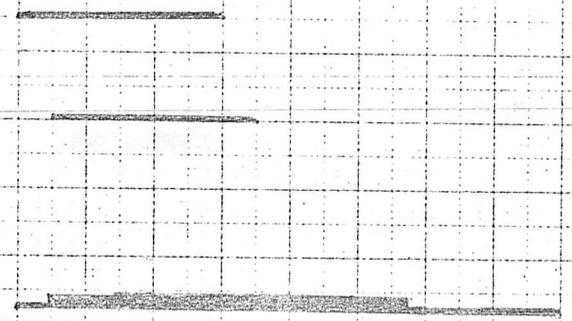
Dosis Alcohol: 50,75 ml.

Antec. 25
alcoh. 20
(+)

Lactacidemia mg%



- Mareo
- Calor
- Bochorno
- Sueño
- Cefalea
- Euforia
- Trast. dig.
- Diplopia
- Astenia



N MLC S V E 23

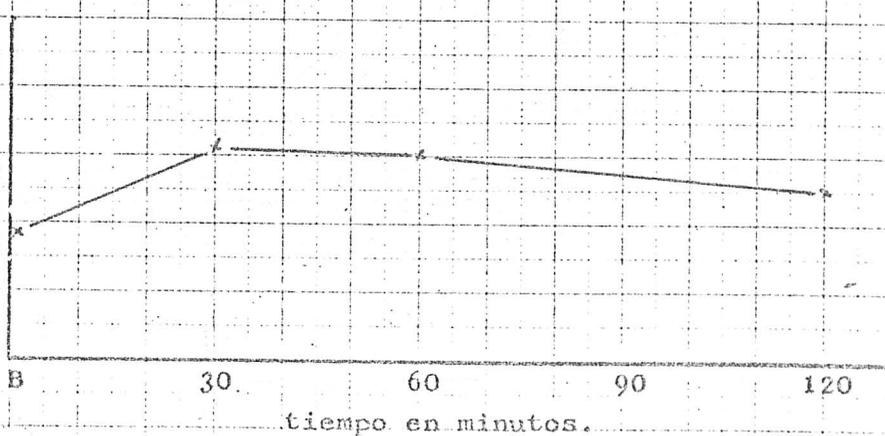
Peso 73

Dosis Fenformina: 375 mg.

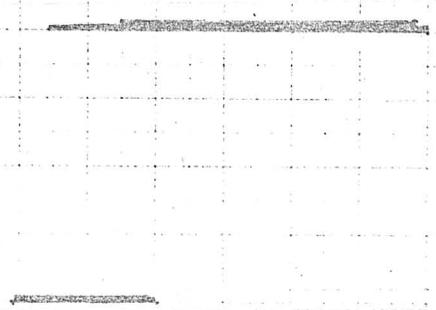
Dosis Alcohol: 51 ml.

Antec. 25
alcoh. 20
(+)

Lactacidemia mg%

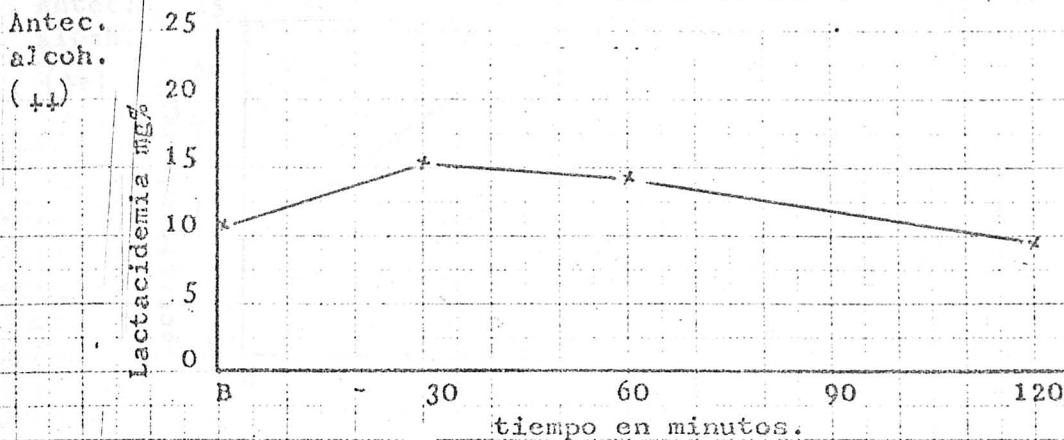


- Mareo
- Calor
- Bochorno
- Sueño
- Cefalea
- Euforia
- Trast. dig.
- Diplopia
- Bulimia

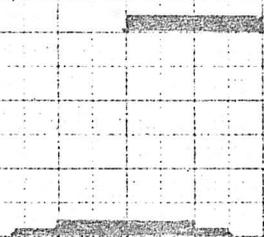


CASOS Nº 11 y 12

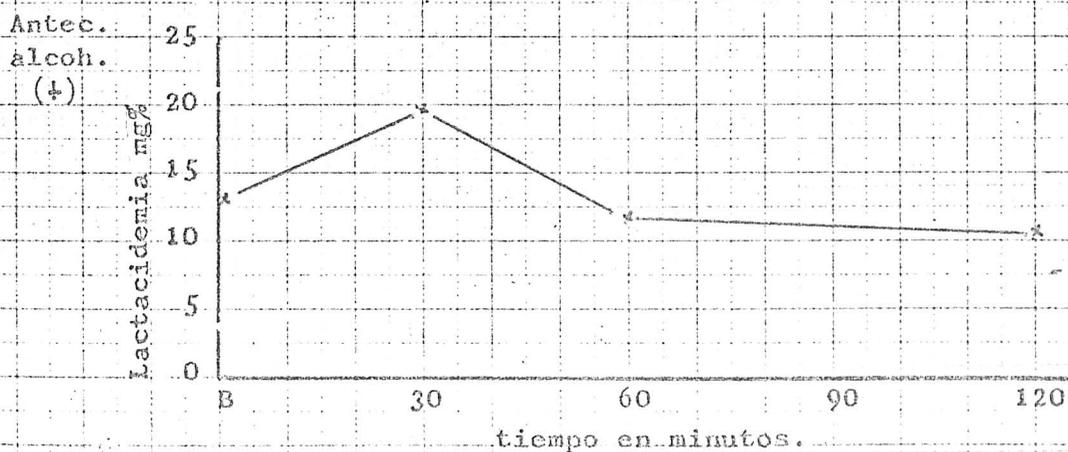
N FHP S V E 25 Peso 69 Dosis Fenformina: 375 mg.
 Dosis Alcohol: 48,3 ml.



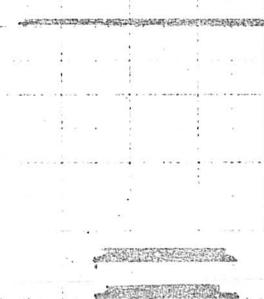
- Mareo
- Calor
- Bochorno
- Sueño
- Cefalea
- Euforia
- Trast. dig.
- Diplopia
- Astenia



N MOO S V E 20 Peso 70 Dosis Fenformina: 375 mg.
 Dosis Alcohol: 49 ml.



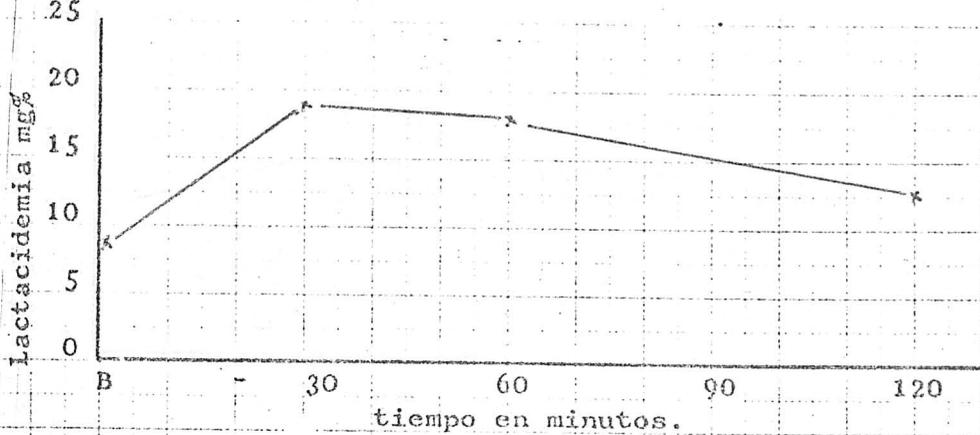
- Mareo
- Calor
- Bochorno
- Sueño
- Cefalea
- Euforia
- Trast. dig.
- Diplopia
- Bulimia



CASOS Nº 13 y 14

N AMJ S V E 24 Peso 62 Dosis Fenformina: 375 mg.
 Dosis Alcohol: 43 ml.

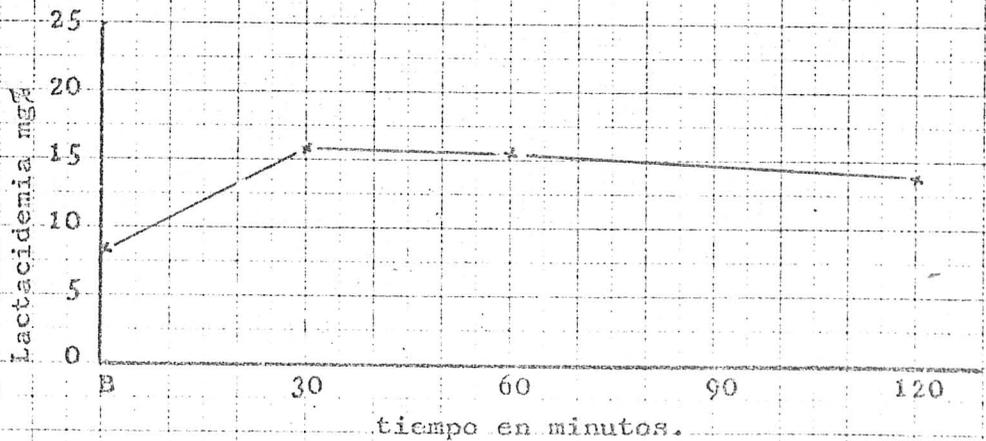
Antec. alcoh. (++)



- Mareo
- Calor
- Bochorno
- Sueño
- Cefalea
- Euforia
- Trast. dig.
- Diplopia

N ETD S V E 24 Peso 65 Dosis Fenformina: 375 mg.
 Dosis Alcohol: 45,5 ml.

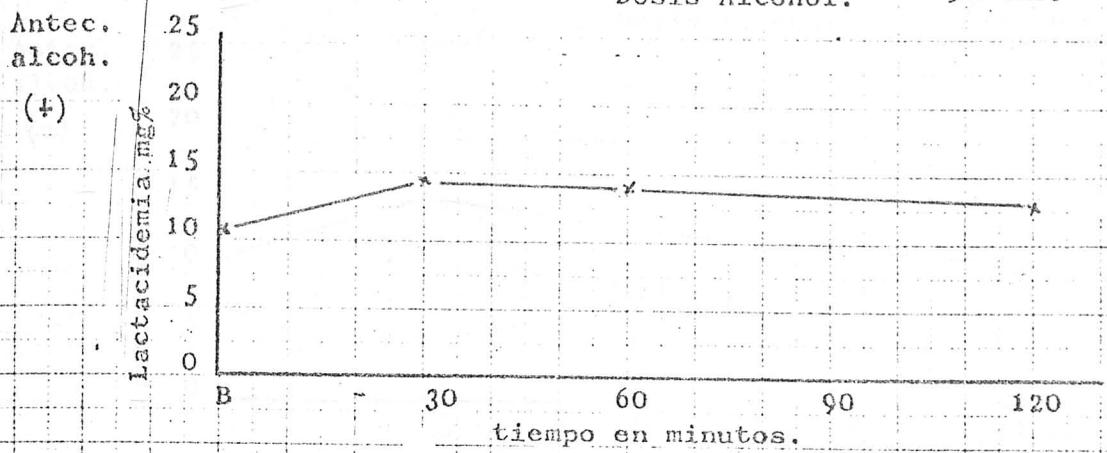
Antec. alcoh. (+)



- Mareo
- Calor
- Bochorno
- Sueño
- Cefalea
- Euforia
- Trast. dig.
- Diplopia

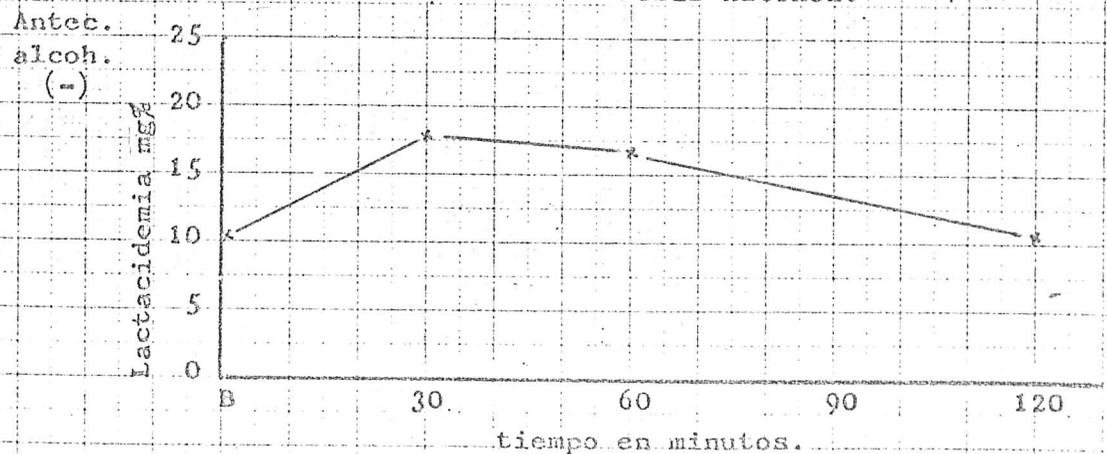
CASOS Nº 15 y 16

N JCL S V E 23 Peso 80 Dosis Fenformina: 375 mg
 Dosis Alcohol: 56 ml.



- Mareo
- Calor
- Bochorno
- Sueño
- Cefalea
- Euforia
- Trast. dig.
- Diplopia
- Adinamia

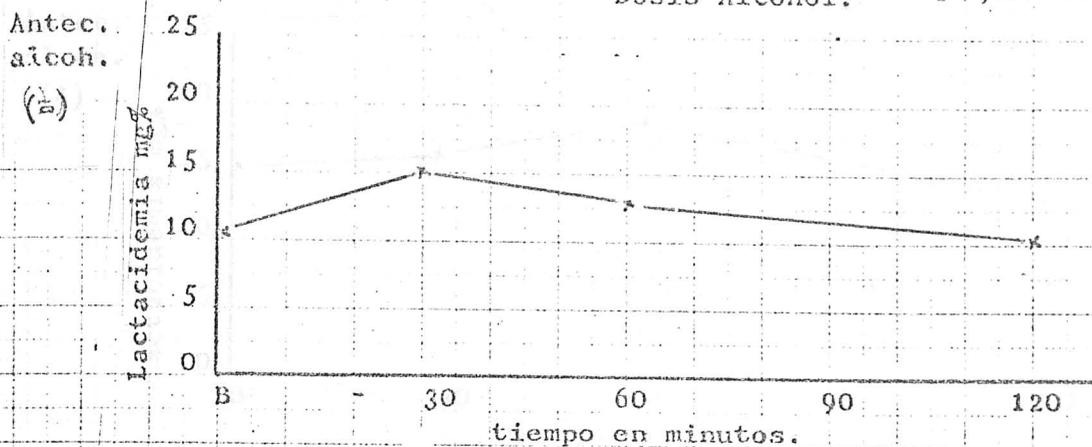
N LOM S V E 23 Peso 72 Dosis Fenformina: 375 mg.
 Dosis Alcohol: 49,4 ml.



- Mareo
- Calor
- Bochorno
- Sueño
- Cefalea
- Euforia
- Trast. dig.
- Diplopia
- Bulimia

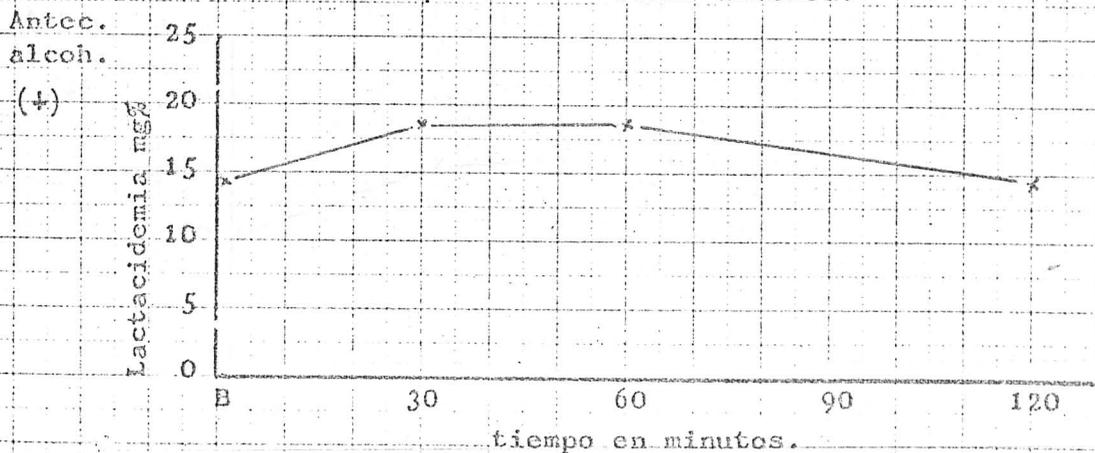
CASOS Nº 17 y 18

N MGG S V E 23 Peso 53 Dosis Fenformina: 375 mg.
 Dosis Alcohol: 37,1 ml.



- Mareo
- Calor
- Bochorno
- Sueño
- Cefalea
- Euforia
- Trast. dig.
- Diplopia
- Bulimia

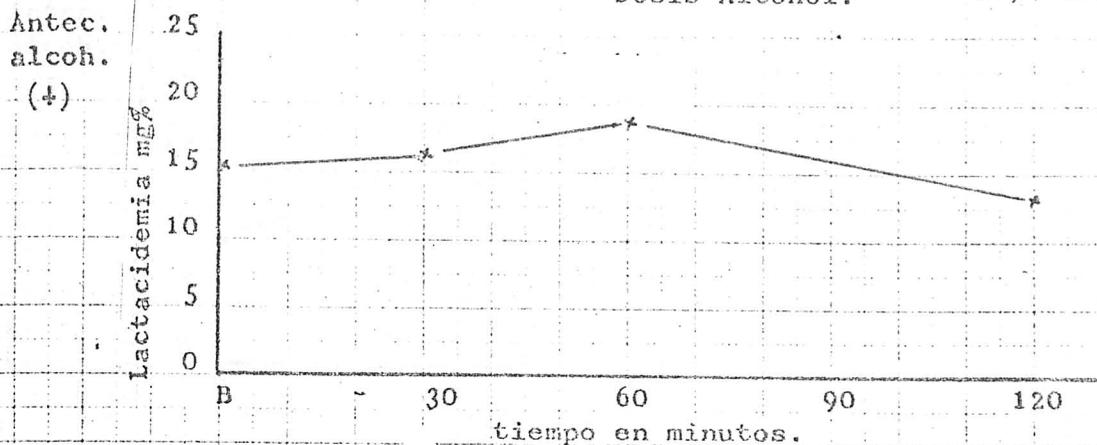
N CGM S V E 26 Peso 63 Dosis Fenformina: 375 mg.
 Dosis Alcohol: 43,1 ml.



- Mareo
- Calor
- Bochorno
- Sueño
- Cefalea
- Euforia
- Trast. dig.
- Diplopia

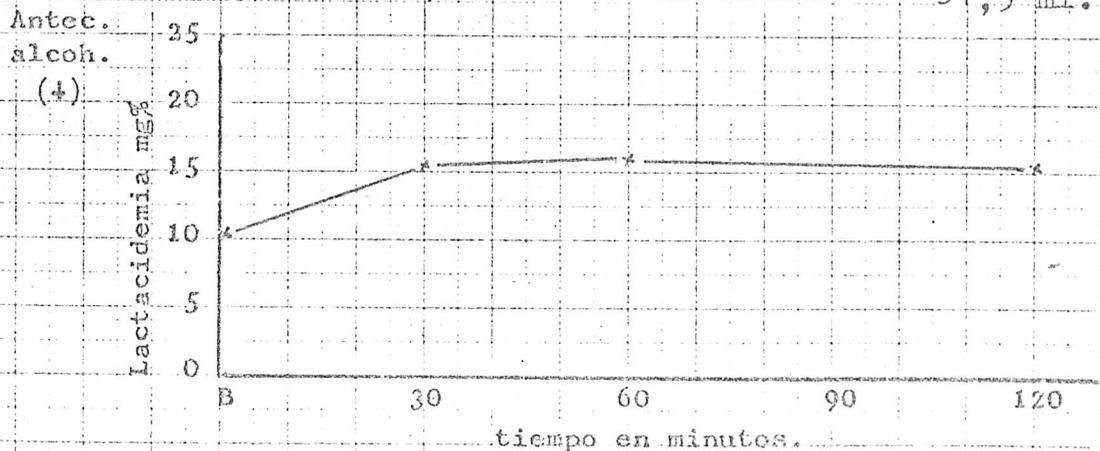
CASOS Nº 19 y 20

N JPP S V E 25 Peso 71 Dosis Fenformina: 375 mg.
 Dosis Alcohol: 49,7 ml.



- Mareo
- Calor
- Bochorno
- Sueño
- Cefalea
- Euforia
- Trast. dig.
- Diplopia

N SRM S V E 29 Peso 55 Dosis Fenformina: 375 mg.
 Dosis Alcohol: 37,5 ml.



- Mareo
- Calor
- Bochorno
- Sueño
- Cefalea
- Euforia
- Trast. dig.
- Diplopia

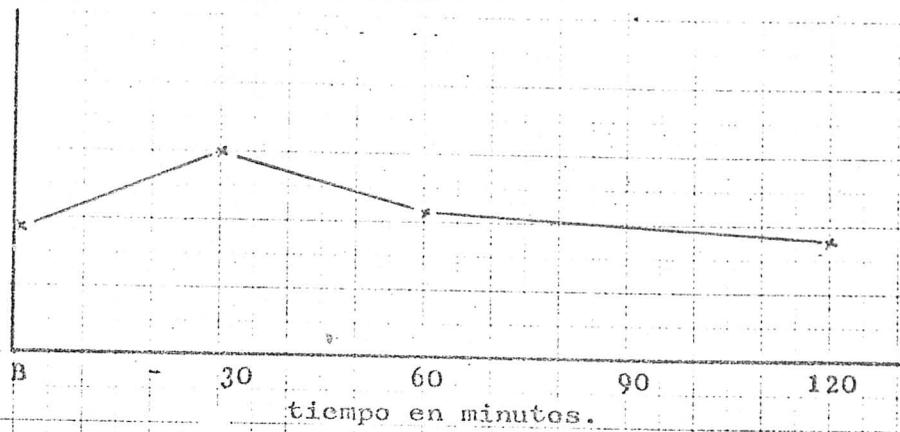
CASOS Nº 21 y 22

N JVS S V E 23 Peso 68

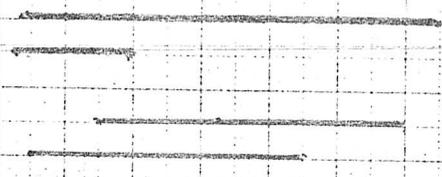
Dosis Fenformina: 375 mg.
Dosis Alcohol: 47,6 ml.

Antec. alcoh. (±)

Lactacidemia mg%



- Mareo
- Calor
- Bochorno
- Sueño
- Cefalea
- Euforia
- Trast. dig.
- Diplopia

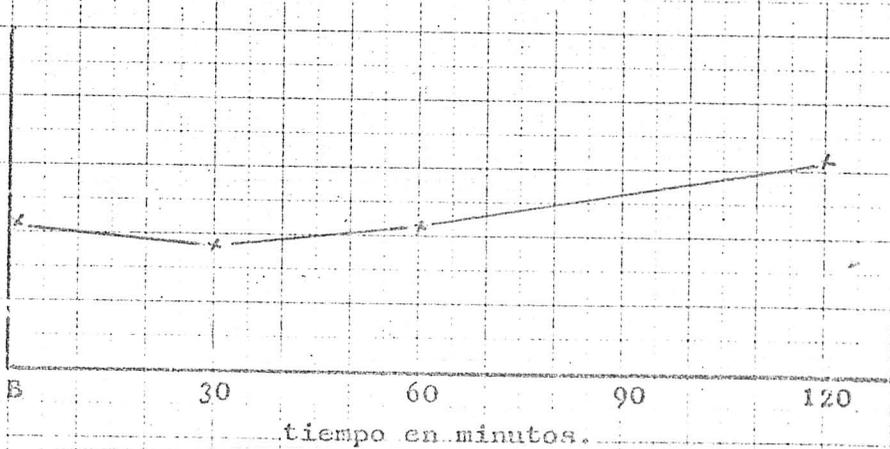


N CVM S V E 29 Peso 70

Dosis Fenformina: 375 mg.
Dosis Alcohol: 49 ml.

Antec. alcoh. (±)

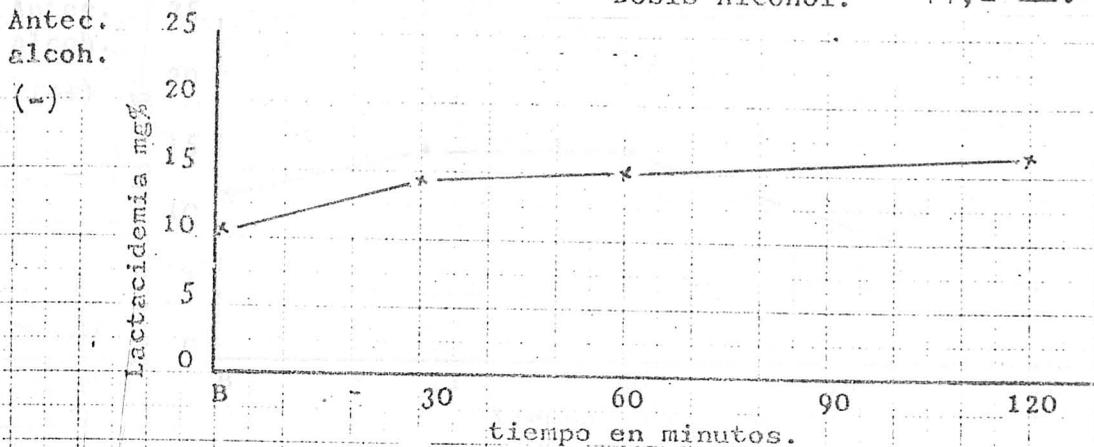
Lactacidemia mg%



- Mareo
- Calor
- Bochorno
- Sueño
- Cefalea
- Euforia
- Trast. dig.
- Diplopia

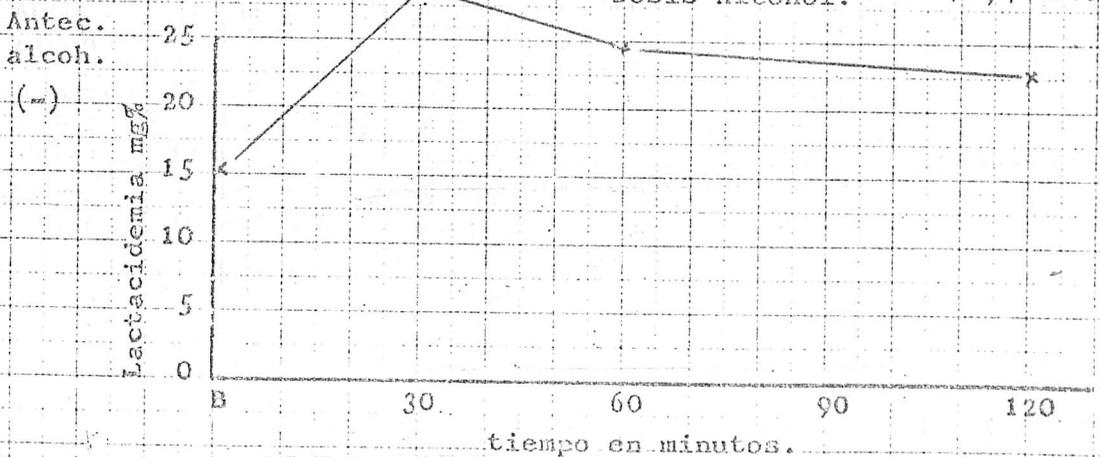
CASOS Nº 23 y 24

N OGN S V E 27 Peso 62 Dosis Fenformina: 375 mg.
 Dosis Alcohol: 44,2 ml.



- Mareo
- Calor
- Bochorno
- Sueño
- Cefalea
- Euforia
- Trast. dig.
- Diplopia

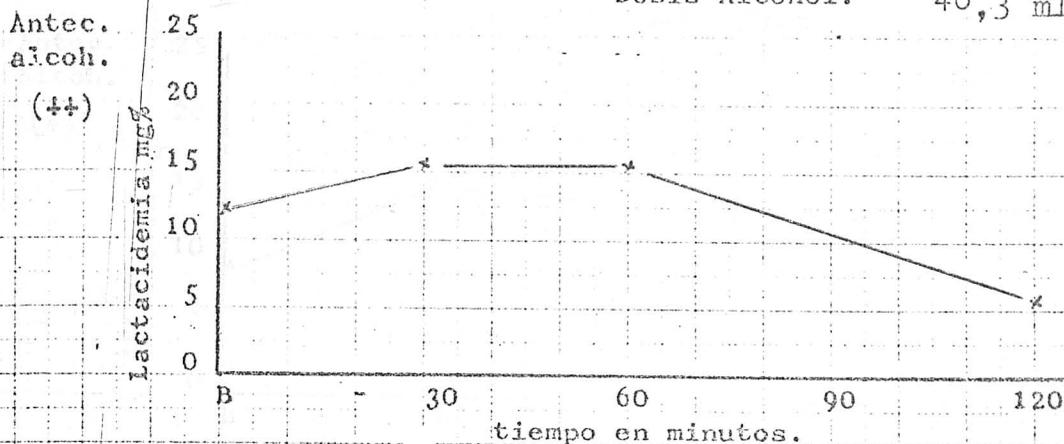
N AGP S V E 22 Peso 61 Dosis Fenformina: 375 mg.
 Dosis Alcohol: 42,7 ml.



- Mareo
- Calor
- Bochorno
- Sueño
- Cefalea
- Euforia
- Trast. dig.
- Diplopia

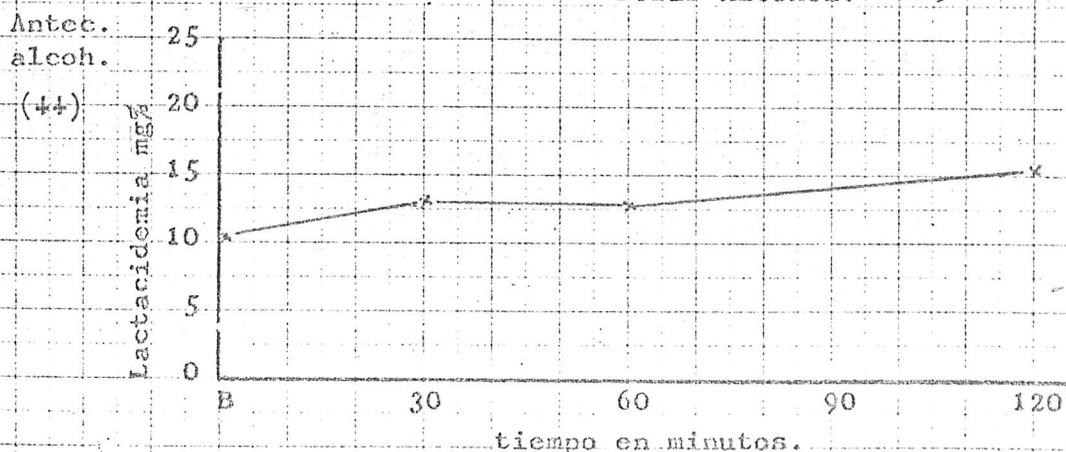
CASOS Nº 25 y 26

N CTM S V E 25 Peso 69 Dosis Fenformina: 375 mg.
 Dosis Alcohol: 48,3 ml.



- Mareo
- Calor
- Bochorno
- Sueño
- Cefalea
- Euforia
- Trast. dig.
- Diplopia

N PPG S V E 21 Peso 73 Dosis Fenformina: 375 mg.
 Dosis Alcohol: 51,1 ml.



- Mareo
- Calor
- Bochorno
- Sueño
- Cefalea
- Euforia
- Trast. dig.
- Diplopia
- Adinamia

CASOS Nº 27 y 28

N CSO S V

E 24

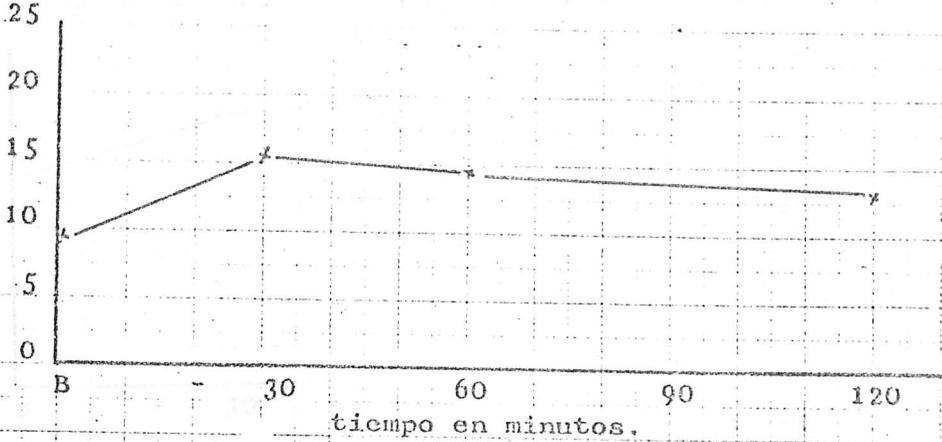
Peso 53

Dosis Fenformina: 375 mg.

Dosis Alcohol: 37,1 ml.

Antec. alcohol. (+)

Lactacidemia mg%



- Mareo
- Calor
- Bochorno
- Sueño
- Cefalea
- Euforia
- Trast. dig.
- Diplopia

N MPD S H

E 25

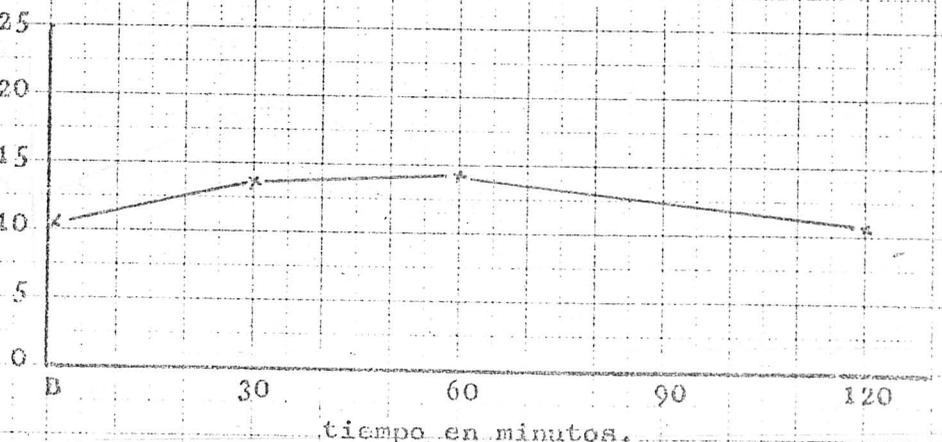
Peso 56

Dosis Fenformina: 375 mg.

Dosis Alcohol: 39,2 ml.

Antec. alcohol. (+)

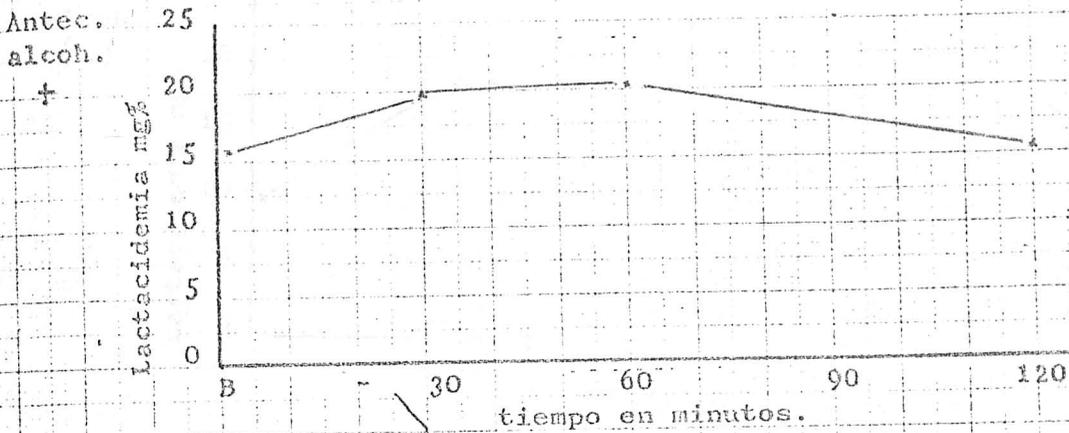
Lactacidemia mg%



- Mareo
- Calor
- Bochorno
- Sueño
- Cefalea
- Euforia
- Trast. dig.
- Diplopia

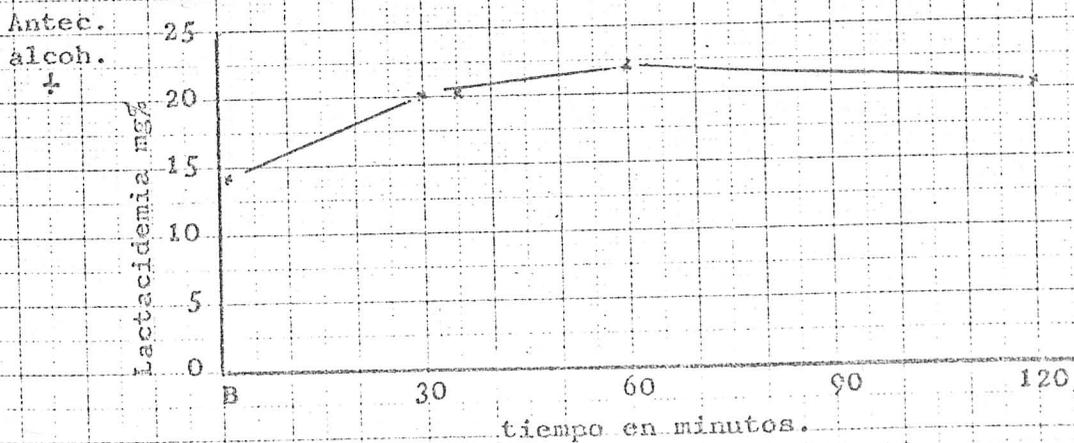
CASOS Nº 29 y 30

N CMS S V E 22 Peso 62 Dosis Fenformina: 375 mg.
 Dosis Alcohol: 43,4 ml.



- Mareo
- Calor
- Bochorno
- Sueño
- Cefalea
- Euforia
- Trast. dig.
- Diplopia

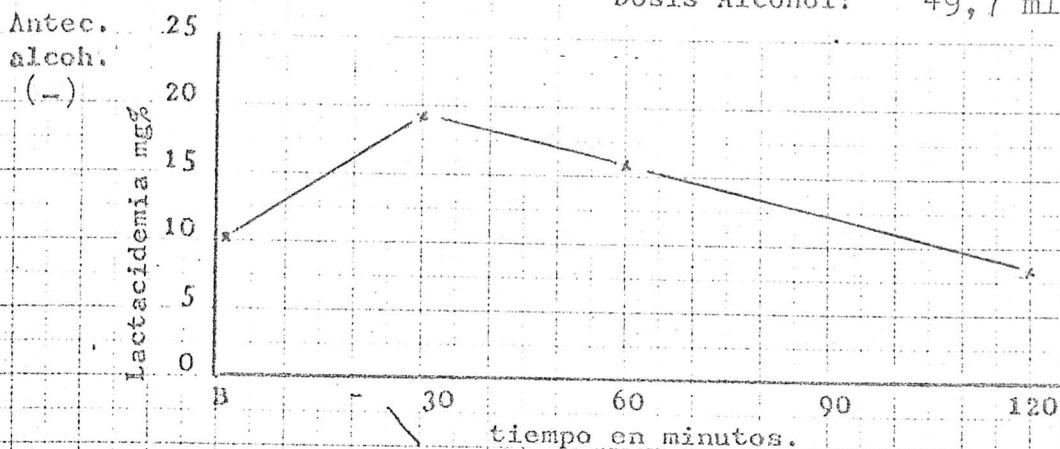
N PCV S V E 23 Peso 72 Dosis Fenformina: 375 mg.
 Dosis Alcohol: 50,4 ml.



- Mareo
- Calor
- Bochorno
- Sueño
- Cefalea
- Euforia
- Trast. dig.
- Diplopia

CASOS Nº 31 y 32

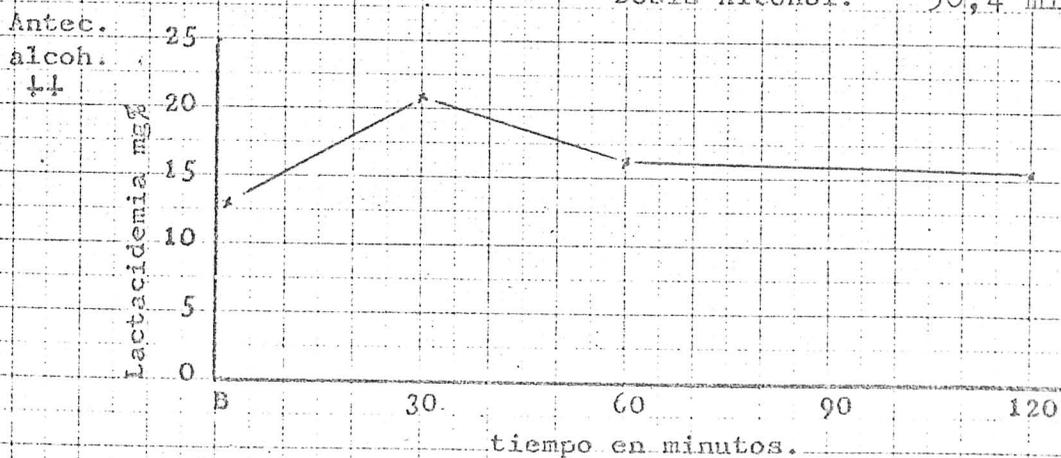
N GCA S H E 36 Peso 71 Dosis Fenformina: 375 mg.
 Dosis Alcohol: 49,7 ml.



- Mareo
- Calor
- Bochorno
- Sueño
- Cefalea
- Euforia
- Trast. dig.
- Diplopia

~~_____~~

N JAB S V E 27 Peso 72 Dosis Fenformina: 375 mg.
 Dosis Alcohol: 50,4 ml.



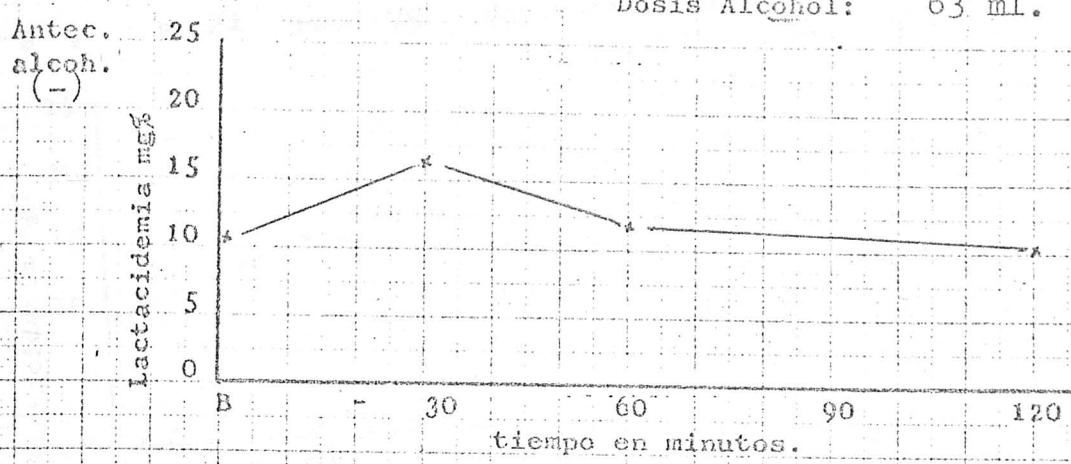
- Mareo
- Calor
- Bochorno
- Sueño
- Cefalea
- Euforia
- Trast. dig.
- Diplopia

~~_____~~

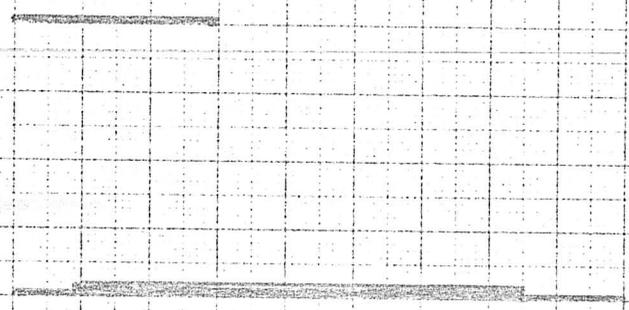
~~_____~~

CASOS Nº 33 y 34

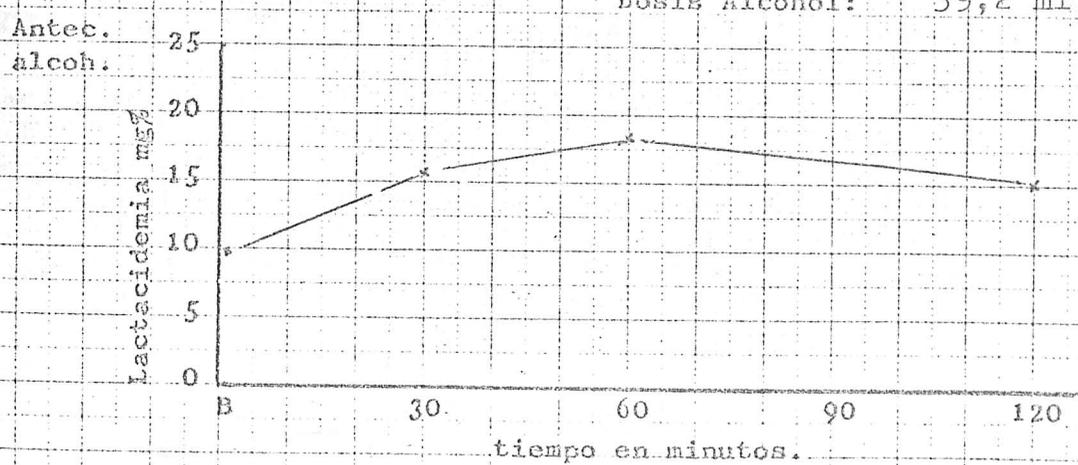
N FL S V E 32 Peso 90 Dosis Fenformina:
Dosis Alcohol: 63 ml.



- Mareo
- Calor
- Bochorno
- Sueño
- Cefalea
- Euforia
- Trast. dig.
- Diplopia
- Parestesias



N PPS S H E 24 Peso 56 Dosis Fenformina:
Dosis Alcohol: 39,2 ml.



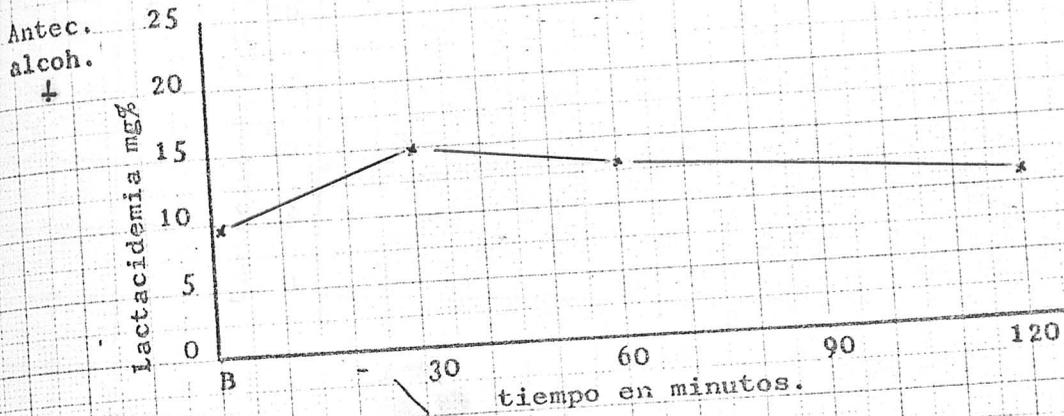
- Mareo
- Calor
- Bochorno
- Sueño
- Cefalea
- Euforia
- Trast. dig.
- Diplopia
- Astenia



GRAFICA Nº 59

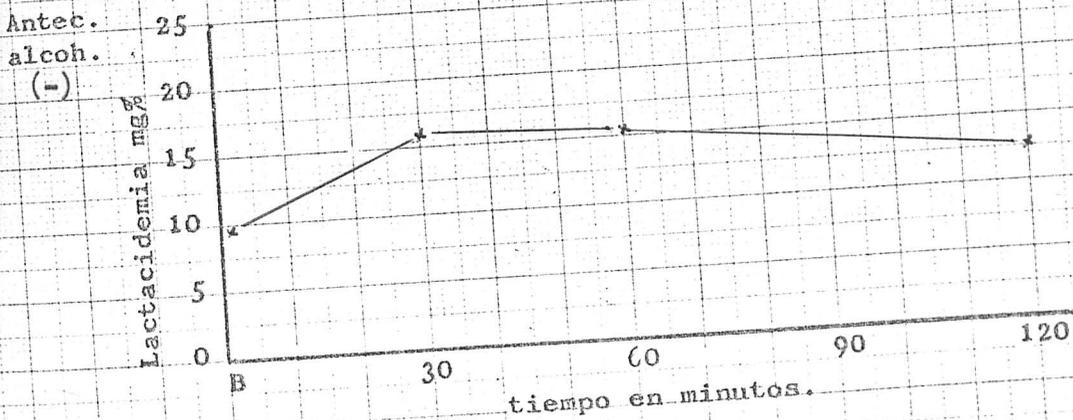
CASOS Nº 35 y 36

N FPN S V E 21 Peso 75 Dosis Fenformina:
Dosis Alcohol: 51,5 ml.



- Mareo
- Calor
- Bochorno
- Sueño
- Cefalea
- Euforia
- Trast. dig.
- Diplopia

N ACF S V E 50 Peso 88 Dosis Fenformina:
Dosis Alcohol: 61,6 ml.



- Mareo
- Calor
- Bochorno
- Sueño
- Cefalea
- Euforia
- Trast. dig.
- Diplopia

CASOS Nº 37 y 38

N RRM S V

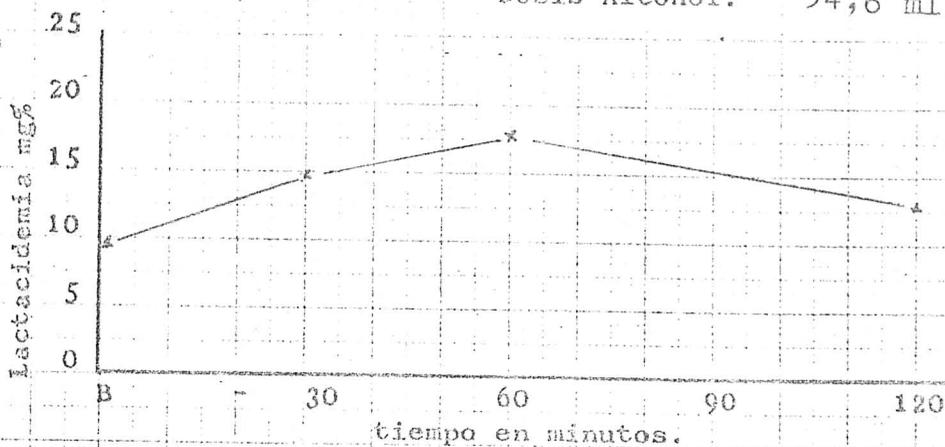
E 27

Peso 79

Dosis Fenformina:

Dosis Alcohol: 54,6 ml.

Antec. alcohol. +



- Mareo
- Calor
- Bochorno
- Sueño
- Cefalea
- Euforia
- Trast. dig.
- Diplopia



N JBG S V

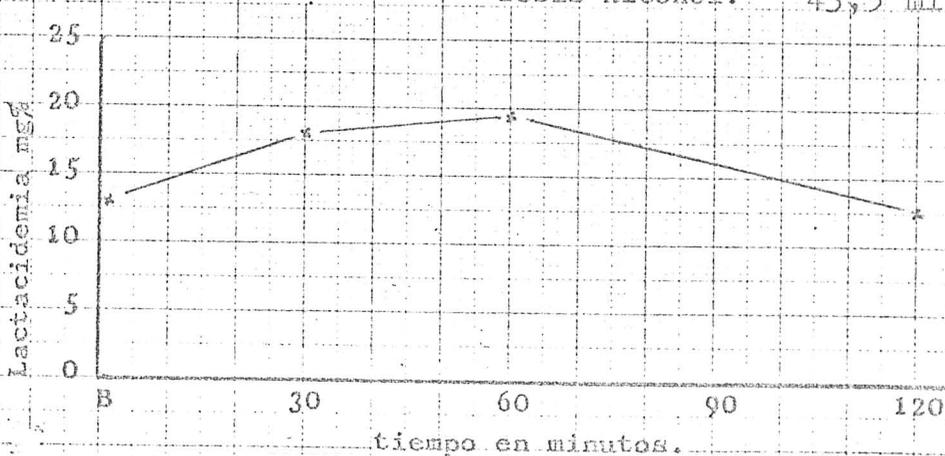
E 23

Peso 65

Dosis Fenformina:

Dosis Alcohol: 43,5 ml.

Antec. alcohol. (-)

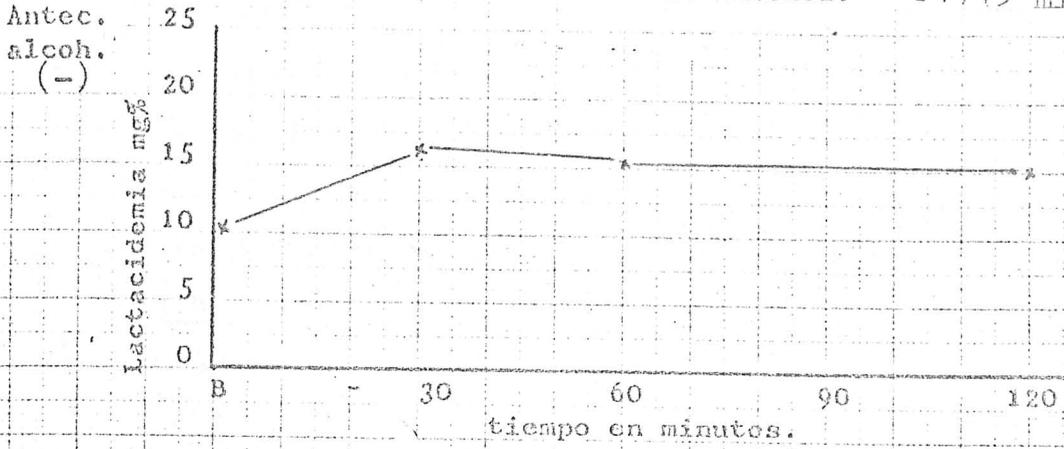


- Mareo
- Calor
- Bochorno
- Sueño
- Cefalea
- Euforia
- Trast. dig.
- Diplopia
- visión borrosa



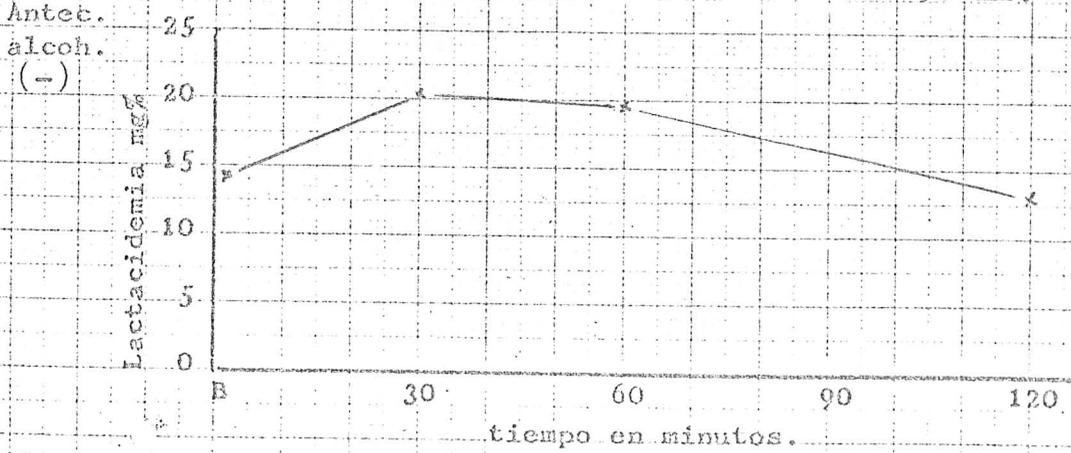
CASOS Nº 39 y 40

N NGH S H E 29 Peso 53,5 Dosis Fenformina:
 Dosis Alcohol: 37,45 ml.



- Mareo
- Calor
- Bochorno
- Sueño
- Cefalea
- Euforia
- Trast. dig.
- Diplopia
- Disartria

N CTR S V E 20 Peso 80 Dosis Fenformina:
 Dosis Alcohol: 56 ml.



- Mareo
- Calor
- Bochorno
- Sueño
- Cefalea
- Euforia
- Trast. dig.
- Diplopia

3.- COMPARACION-GLOBAL DE LAS PRUEBAS A Y B.

Hacemos a continuación un estudio comparativo entre los resultados obtenidos en los dos tipos de pruebas efectuadas. Para evitar repeticiones, designamos como prueba A a la primera (sobrecarga simple de alcohol etílico), y prueba B (ingestión de fenformina durante una semana a la dosis de 50 mg/día y sobrecarga de etanol después de determinar lactacidemia basal al cabo de estos 7 días) a la segunda.

Ateniéndonos a los 6 apartados que hasta ahora hemos considerado para el enjuiciamiento de estas pruebas y comparando los resultados en una y otra, encontramos los siguientes hechos dignos de resaltar:

1).- Estudio personal, individual de cada caso concreto, atendiendo a niveles de lactacidemia y sintomatología subjetiva aparecida tras la ingestión de alcohol y fenformina más alcohol a las dosis que se indicaron en su momento. -
(Ver gráficas números 6 a 40 y 43 a 62 respectivamente).

Con respecto a este punto, la sintomatología hallada más frecuentemente en la prueba A, fué la siguiente: sueño (64,2 % de los casos); mareo (55,7 %), euforia (48,5 %); calor (28,5 %); bochornos (22,8 %); astenia (8,5 %); cefalea (7,1 %); trastornos digestivos (4,2 %); diplopia (2,8%);

lipotimia (2,8 %); y en un solo caso no se presentó sintomatología subjetiva (1,4 %).

Así pues, el síntoma más frecuentemente registrado tras la ingestión de etanol fué el sueño, seguido de mareo y de sensación de euforia en tercer lugar.

En cuanto al grupo sometido a la prueba B, el resultado fué como sigue:

Mareo (60 % del total); sueño (52,5 %); euforia (37,5 %); calor (17,5 %); bochornos (15 %); astenia (12,5%); bulimia (12,5 %); cefalea (10 %); diplopia (7,5 %); parestesias (2,5 %); visión borrosa (2,5 %); disartria (2,5%); asintomáticos (5 %);. (ver tabla nº 14).

Como puede verse, el síntoma más frecuentemente encontrado en este segundo grupo, fué el mareo, seguido de sueño, y en tercer lugar sensación de euforia.

Si comparamos la sintomatología presentada por los sujetos de prueba en los dos grupos, podemos ver como los 3 síntomas (mareo, sueño, y euforia) tienen su máxima incidencia, con un porcentaje aproximado en ambos grupos. En cuanto al resto de la sintomatología, hemos de llamar la atención especialmente sobre la aparición de bulimia (12 % del total) en el grupo sometido a la prueba B, síntoma que no se presentó en el primer grupo, es decir, el sometido a la prueba A.

TABLA Nº 14

Otros síntomas que no se presentaron en el grupo A y que lo hicieron en el B, fueron parestesias (2,5 %), visión borrosa (2,5 %) y disartria (2,5 %). Sin embargo, trastornos digestivos (4,2 %) y lipotimia (2,8 %), se presentaron como síntomas acompañantes en algunos sujetos del primer grupo (prueba A) y no lo hicieron en el segundo (prueba B).

En conjunto, la sintomatología subjetiva fué más intensa y más frecuente en el grupo de los individuos sometidos a la prueba B. Respecto a comienzo, duración e intensidad de la sintomatología de cada sujeto, los resultados vienen recogidos en la gráfica correspondiente a cada uno (números 43 a 62 respectivamente).

En la prueba A, se registró el comienzo de los síntomas, en la mayoría de los sujetos, entre los 5 y 20 minutos siguientes a la ingestión alcohólica en 56 sujetos (80 % del total). Así mismo, la mayor intensidad de la sintomatología se registró entre los 30 y 60 minutos post-ingesta, en el 74 % de los sujetos.

En el segundo grupo (prueba B), se mostró la mayor incidencia de comienzo de los síntomas entre los 3 y 20 minutos siguientes, en 33 sujetos (82,5 %). La mayor intensidad de esta sintomatología fué hallada asimismo entre los 30 y 60 minutos siguientes a la toma oral de fenformina más etanol.

En lo que se refiere a este segundo punto, no ha habido diferencias muy significativas entre ambos grupos,

TABLA Nº 14

Sintomatología comparativa en las pruebas A (sobrecarga de alcohol) y B (sobrecarga de fenformina más alcohol).

<u>S I N T O M A S</u>	<u>Prueba A</u>	<u>Prueba B</u>
	(nº total 70)	(nº total 40)
	<u>%</u>	<u>%</u>
Sueño	64,2	52,5
Mareo	55,7	60,-
Euforia	48,5	37,5
Calor	28,5	17,5
Bochorno	22,8	15,-
Astenia	8,5	12,5
Cefalea	7,1	10,-
Trastornos dig.	4,2	---
Diplopia	2,8	7,5
Lipotimia	2,8	---
Bulimia	---	12,5
Parestesias	---	2,5
Visión borrosa	---	2,5
Disartria	---	2,5
Asintomáticos	1,4	5,-

si bien la sintomatología ha sido más precoz en el segundo.

2).- Consideración global de los valores máximos, mínimos y medios de cada uno de los puntos de la curva.-
(ver tabla y gráfica números 17 y 42 respectivamente).

En el grupo A, sometido a sobrecarga con alcohol etílico, la máxima elevación promedia de la lactacidemia se registró a los 30 minutos de la ingesta del etanol. A los 60 minutos, los valores se encontraban próximos a la cifra basal y a los 120 minutos, la cifra media arrojaba un valor ligeramente inferior al dato basal.

En el segundo grupo (prueba B), también la máxima elevación promedia ocurrió a los 30 minutos; pero a los 60 minutos los valores de lactato sanguíneo permanecían elevados aún, y a los 120 minutos los valores habían descendido para acercarse a las cifras basales, aunque aún continuaban por encima de la basal.

La curva promedia de la lactacidemia es superior en sus valores hallados en el segundo grupo, respecto al primero. (véase gráfica número 42).

En cuanto a la desviación standard de ambos grupos, no hemos encontrado diferencias muy significativas entre ellos. En la prueba A, encontramos valores de $\pm 3,22$;

+ 3,43; + 2,52; + 3,19 correspondientes al valor basal, y a los 30, 60 y 120 minutos respectivamente. En cuanto a la prueba B, los datos encontrados son los siguientes: + 2,23; + 3,21; + 3,21 y + 3,14, correspondientes asimismo a la lactacidemia basal, y a los 30, 60 y 120 minutos post-ingesta, en este segundo grupo.

3).- Momento de máxima elevación de la curva de lactacidemia en ambos grupos estudiados.

En el grupo primero (prueba A), la máxima elevación del ácido láctico sérico se registró a los 30 minutos en el 62,8 % del total de sujetos, a los 60 minutos ocurrió en el 22,8 % y a los 120 minutos en el 8,5 %.

La lactacidemia máxima se observó en condiciones basales en el 5,7 % de los casos. Como puede verse, en más de la mitad de los sujetos voluntarios de este grupo - (62,8 %), la máxima elevación del lactato sanguíneo se presentó a los 30 minutos de la sobrecarga oral con alcohol etílico.

En el segundo grupo (prueba B), también se presentó la máxima elevación de la lactacidemia a los 30 minutos en el 52,5 % del total. A los 60 minutos ocurrió en el 37,5 % y a los 120 minutos apareció en el 10 % del total de casos de este grupo. En condiciones basales no encontramos valores de ácido láctico sérico superiores a los -

del resto de la curva estudiada. (ver tabla 17 y graf. 42).

Podemos observar cómo la gran mayoría de los individuos de este grupo (90 %) presentaron el acmé de la lactacidemia en el intervalo comprendido entre los 30 y 60 minutos. En el primer grupo este mismo hallazgo lo encontramos en el 85,6 % en el mismo intervalo de tiempo.

No hemos encontrado diferencias muy significativas entre ambos grupos en este tercer apartado. Sin embargo, en el grupo segundo no hemos registrado ningún caso de de máxima elevación del lactato sanguíneo en el momento basal, como ocurrió en el primero en el 5,7 % de los casos. Esto es lo que más adelante describimos como curva de lactacidemia descendente.

4).- Relación entre cifras de lactacidemia y máxima intensidad de la sintomatología subjetiva, consideradas en conjunto.-

Pudimos comprobar una correlación estrecha entre el dato bioquímico (ácido láctico sérico) y las manifestaciones subjetivas de los individuos tras la prueba A en el 68 % de los casos. Este mismo fenómeno se presentó en el 80 % del total de los sujetos en el segundo grupo (prueba B) sometidos a sobrecarga con fenformina más alcohol etílico.

5).- Tipos de respuesta obtenidos en uno y otro grupo de prueba.- (ver gráfica número 63).

Nos referiremos en primer lugar al grupo A. En este encontramos 21 sujetos (30 % del total), en los que se dió una respuesta leve o muy discreta, es decir, respuesta tipo I.

Respuesta tipo II, la encontramos en 38 sujetos, (54,2 % del total). Una respuesta tipo III apareció en 14 sujetos, lo que supone un 14,2 % de este grupo.

En el segundo grupo (prueba B), no encontramos ninguna respuesta tipo I, o sea, que en la prueba B no encontramos ningún sujeto que tuviera una respuesta leve. Siempre fué moderada o intensa, como vemos a continuación.

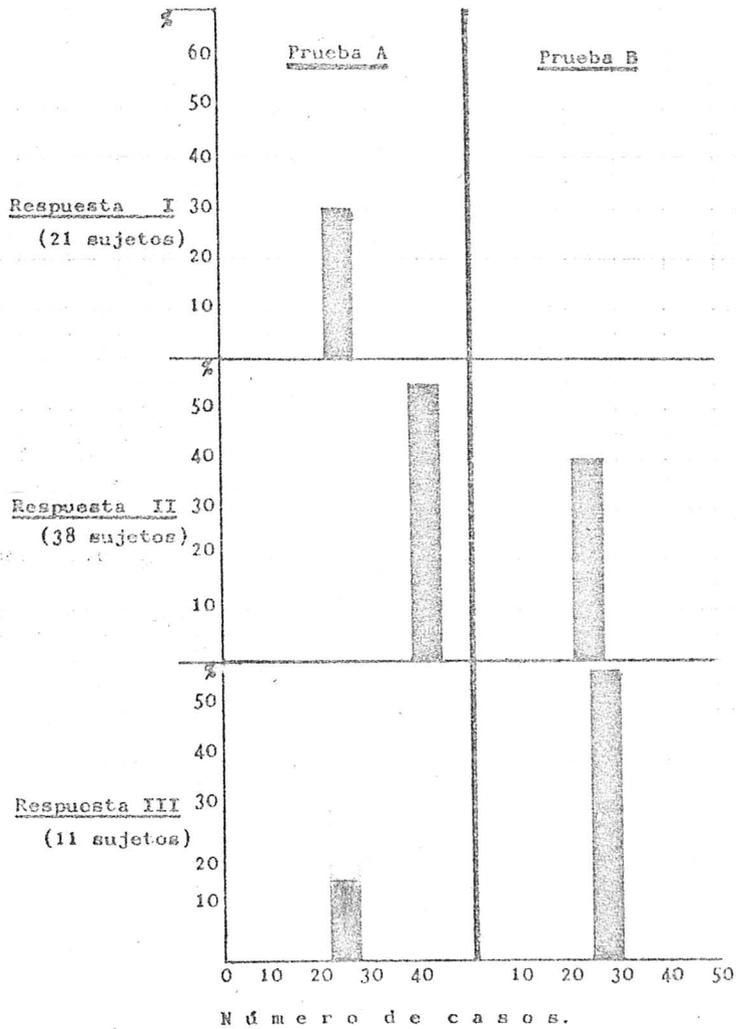
Respuesta tipo II la encontramos en 16 sujetos de prueba (40 % del total), es decir, moderada.

Por último, la respuesta tipo III, se registró en 24 sujetos (60 % del total).

En el grupo primero (prueba A), el 84,2 % del total de los sujetos están comprendidos entre el apartado de respuesta tipo I y II. Una pequeña proporción (14,2 %) lo ocupan aquellos sujetos con respuesta tipo III.

En el segundo grupo (prueba B), por el contrario, no registramos ningún sujeto incluido en el apartado de respuesta tipo I. En 16 sujetos (40 %) lo ocupan aquellos indivi-

COMPARACION GLOBAL DE LOS TIPOS DE RESPUESTA
 OBTENIDOS EN TODOS LOS SUJETOS SOMETIDOS A
PRUEBA A (sobrecarga de alcohol simple) Y
PRUEBA B (sobrecarga de fenformina mas alcohol).



GRAFICA Nº 63

duos con respuesta tipo II. Un 60 % del total está integrado por los sujetos con respuesta tipo III.

Creemos que éste es un hallazgo muy interesante para comprobar la influencia de la fenformina sobre el comportamiento de la lactacidemia y de la sintomatología subjetiva de los sujetos, tal como expresan numéricamente los resultados.

4.- ESTUDIO ESPECIAL DE LAS PRUEBAS A y B EN SUJETOS QUE SE SOMETIERON A AMBAS.

Hemos estudiado el comportamiento de la curva de lactacidemia en 9 sujetos aparentemente sanos, estudiantes de Medicina de nuestra Facultad, que se prestaron voluntarios a las pruebas de sobrecarga simple con alcohol etílico (prueba A) y varios días más tarde (semanas o meses), fueron sometidos por 2ª vez a la prueba B (administración fenformina y sobrecarga oral con etanol), según sistemática indicada en la parte correspondiente a material y métodos.

Hemos hecho un apartado con estos 9 sujetos, ya que reconocemos (con Martini, 126) el valor superior que posee el hacer pruebas biológicas en un mismo sujeto, frente a las efectuadas por una sola vez en individuos distintos, incluso correspondientes a edades y caracteres biológicos similares.

Las edades estuvieron comprendidas entre 21 y 26 años, con una edad media de 22 años. De ellos, 6 eran varones y 3 hembras.

En los 9 sujetos que componen este grupo, hemos podido estudiar el comportamiento del ácido láctico sérico en ayunas, es decir, antes de la ingestión del etanol; y a los 30, 60 y 120 minutos tras la ingestión del mismo. De igual forma, estudiamos la lactacidemia tras la toma de fenformina más alcohol etílico.

Como en todos los probandos, estudiamos previamente el comportamiento de las cifras de transaminasas séricas y pruebas de floculación, para descartar posibles afecciones hepáticas latentes.

En ninguno de ellos había antecedentes patológicos dignos de mención, salvo en un caso (número 9), ya mencionado en capítulos anteriores. Las pruebas efectuadas en éste fueron repetidamente anormales, aunque la anamnesis, antecedentes personales y datos de exploración, eran totalmente inexpresivos.

A continuación exponemos en forma resumida los resultados obtenidos en cada caso particular con las pruebas A y B. Véanse también las gráficas correspondientes (números 64 a 72).

Caso nº 1.-

J.B.G. Varón de 21 años. (gráfica número 64). En la prueba A (sobrecarga simple de etanol), la respuesta a dicha sobrecarga tuvo muy poca repercusión tanto en la sintomatología subjetiva como en las manifestaciones biológicas. La curva de lactacidemia efectuada fué prácticamente aplanada, es decir, no experimentó oscilaciones y los síntomas presentados por el sujeto fueron muy discretos. En resumen, consideramos la respuesta obtenida como de tipo I.

Por contraposición, en la prueba B (sobrecarga de fenformina mas alcohol etílico), la respuesta mostrada por

el mismo sujeto, varios días después fué muy distinta. La sintomatología subjetiva presentada fué de mediana intensidad, destacando la sensación de euforia y la aparición de visión borrosa durante 80 minutos. La curva de lactacidemia mostró un comportamiento francamente por encima de los valores de lactato sanguíneo basal. En conjunto, el tipo de respuesta se puede calificar como de tipo III.

Caso nº 2.-

J.A.B. Varón de 26 años. (gráfica número 65). En la prueba A, ausencia de manifestaciones subjetivas y tras la sobrecarga alcohólica hay una elevación de la lactacidemia de 5 mg. sobre los valores basales, que vuelve a la cifra inicial en las tomas siguientes. El grado de respuesta se considera de tipo II.

En la prueba B, hay manifestaciones subjetivas y destaca sobre todo la euforia intensa durante 30 minutos.

El tipo de curva descrito revela una elevación de la lactacidemia de 13,1 mg. (II), respecto a la cifra basal (7,6 mg %), no acabando de descender a los valores iniciales al finalizar la prueba. La respuesta se califica como de tipo III.

Caso nº 3.-

P.C.V. Varón, 21 años. (gráfica número 66). La prueba A, dá muy pocas manifestaciones, tanto des-

de el punto de vista de sintomatología subjetiva, como en los niveles de ácido láctico sérico que permanecen sin modificarse practicamente, tras la sobrecarga de etanol. Respuesta de tipo I.

Por el contrario, en la prueba B, aparecen síntomas subjetivos ostensibles (mareo de moderada intensidad durante 100 minutos y sueño muy intenso durante 60 minutos). Paralelamente la curva de lactacidemia se eleva mucho con respecto a la cifra basal (llegando a 9,9 mg % por encima de esta cifra basal en un momento de la prueba). Al finalizar la misma, tampoco ha habido normalización de la cifra de lactato sanguíneo respecto a los valores basales. La respuesta ha sido de tipo III.

Caso nº 4.-

A.G.P. Hembra, 22 años. (gráfica número 67). Las manifestaciones subjetivas en la prueba A, fueron muy discretas. La elevación del lactato en sangre con respecto a la cifra basal fué de 5 mg. La respuesta a la prueba primera, fué clasificada como tipo I-II, es decir, moderada o discreta.

En cambio, en la prueba B, el comportamiento es muy distinto. Los síntomas subjetivos fueron muy marcados (mareo y sueño durante toda la prueba), y la curva de lactacidemia experimentó un ascenso de 12,7 mg. respecto a la cifra basal. La respuesta se consideró de tipo III, pero queremos recalcar que sobre todo, fueron los datos bioquímicos los que experimentaron una fuerte alteración.

Caso nº 5.-

C.S.O. Hembra de 22 años, (gráfica número 68). En la prueba A, se registró una sintomatología moderada y una elevación de 5 mg. de ácido láctico en sangre respecto a la cifra basal inicial (respuesta tipo II).

En la prueba B, no se encontró alteración ostensible con relación a los valores hallados en la prueba anterior, si bien el aumento del lactato sanguíneo fué de 6,7 mg. - respecto a la cifra basal; no hubo en cambio diferencias llamativas de la sintomatología subjetiva. La respuesta también la consideramos como de tipo II.

Caso nº 6.-

F.R.M. Varón de 22 años, (gráfica número 69). La prueba A, muestra una sintomatología subjetiva moderada (sobre todo euforia) y la curva de lactacidemia experimentó un aumento de 7 mg. con relación a la basal, con retorno a la normalidad al finalizar la prueba. La respuesta es de tipo II.

En la prueba B, las manifestaciones subjetivas son moderadas. Sin embargo, la curva de lactacidemia experimentó un aumento muy marcado (13,1 mg. sobre la cifra basal inicial), sin vuelta a la normalidad al finalizar la prueba. La respuesta es de tipo III.

Caso nº 7.-

M.G.G. Hembra de 22 años (gráfica número 70). En la prueba A, muestra una sintomatología subjetiva moderada, con una curva de ácido láctico sérico que no experimenta ascenso, sino incluso un ligero descenso de - 2,4 mg. de lactacidemia, a los 60 minutos de la ingestión del etanol. A la respuesta obtenida calificamos como de tipo I.

En la prueba B, se repiten una vez más, manifestaciones subjetivas y únicamente hay que destacar, la ascensión de la lactacidemia en 5,2 mg. con respecto al valor inicial. La respuesta la consideramos como de tipo II, o I-II, es decir, ligeramente más intensa que en la prueba anterior.

Caso nº 8.-

C.T.M. Varón de 24 años (gráfica número 71). La prueba A, nos dá escasas manifestaciones subjetivas y pocas alteraciones de la curva de lactacidemia. La respuesta se considera de tipo I.

En la prueba B, también hay escasas manifestaciones subjetivas, pero llama mucho la atención una lactacidemia de 7,2 mg. por encima del valor basal, por cuyo motivo el tipo de respuesta la consideramos del tipo III.

Caso nº 9.-

J.C.L. Varón de 22 años, (gráfica número 72). La prueba A, revela alteraciones subjetivas moderadas (mareo y cefalea principalmente) y una elevación del lactato sanguíneo de 3,1 mg. respecto a la cifra basal inicial, con vuelta a la normalidad antes del final de la prueba. La respuesta la consideramos de tipo II o de tipo I-II.

La prueba B, muestra una vez más sintomatología subjetiva variada, aunque siempre de moderada intensidad y una elevación del ácido láctico sérico de 5,8 mg. con relación al valor basal de comienzo, no llegándose a recuperar la cifra inicial al terminar la prueba. Este es el dato más llamativo de este sujeto. La respuesta la consideramos de tipo II.

En resumen, de la consideración de estos casos individuales, deducimos que la administración de fenformina durante una semana, a la dosis de 50 mg. por día, intensifica las alteraciones que el alcohol etílico produce por sí solo, sobre la curva de lactacidemia.

En 6 de los 9 casos, en los que se hicieron ambas pruebas, se apreció una intensificación de las manifestaciones tanto subjetivas como bioquímicas en estos sujetos.

Solo 3 casos que ya tenían en la primera prueba una respuesta moderada (tipo II) o intensa (tipo III), no experimentaron modificación al realizar la prueba B (ingestión oral de fenformina más alcohol etílico).

En la tabla número 20 recogemos el estudio comparativo del tipo de respuesta obtenida en estos 9 sujetos que se sometieron sucesivamente a las pruebas A y B ya mencionadas.

Más adelante volveremos a comentar la posible significación de estos resultados.

.....

Como se puede apreciar comparando las conclusiones en este grupo reducido de 9 personas con las conclusiones extraídas globalmente del grupo anterior, vemos que ambas son completamente similares.

No obstante quisimos hacer este estudio comparativo, puesto que sabemos que dos pruebas distintas realizadas en un mismo sujeto tienen un valor superior a las conclusiones deducidas de un grupo más o menos heterogéneo de personas, incluso siendo sanas y de edades más o menos próximas (126).

TABLA N° 20

Comparación de los tipos de respuesta obtenidos en los 9 sujetos sanos, que realizaron las pruebas A (sobrecarga simple con alcohol) y B (sobrecarga con alcohol más fenformina) respectivamente.

<u>Caso</u>	<u>Prueba A</u>	<u>Prueba B</u>
1	Respuesta I	Respuesta III
2	Respuesta II	Respuesta III
3	Respuesta I	Respuesta III
4	Respuesta II	Respuesta III
5	Respuesta II	Respuesta II
6	Respuesta III	Respuesta III
7	Respuesta I	Respuesta II
8	Respuesta I	Respuesta III
9	Respuesta II	Respuesta II

Casos con prueba B más intensa: 6 ...66,7 %

Casos con prueba B igual a la A: 3 ...33,3 %

Total 9 100.- %

Resumen global de la interpretación de las pruebas

A y B.

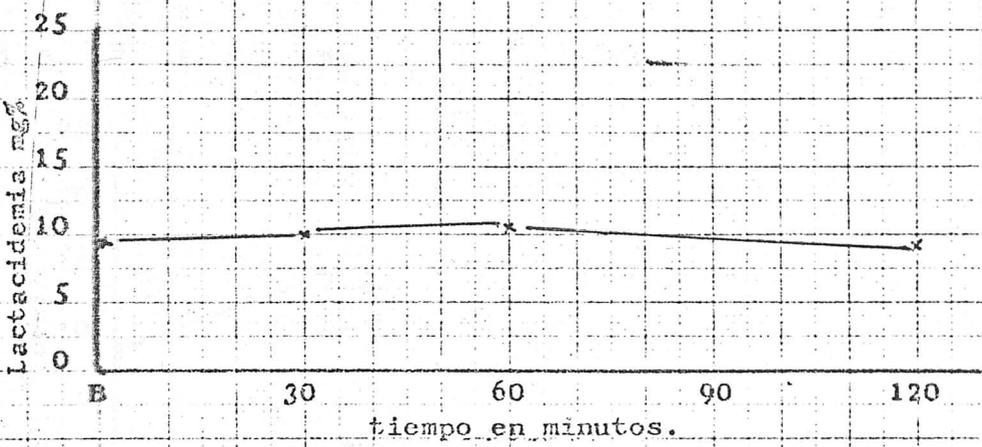
El estudio comparativo en los dos tipos de pruebas de sobrecarga oral efectuadas (prueba A: sobrecarga simple de etanol y prueba B: sobrecarga de fenformina durante una semana (50 mg. por día), más sobrecarga de alcohol etílico el día de la prueba), revelan varios extremos:

- 1º) Una sintomatología subjetiva más llamativa y acusada en los sujetos que ingirieron fenformina, destacando la aparición de bulimia en 6 casos (12,5 % del total).
- 2º) Una curva de lactacidemia más alterada en los sujetos sometidos a la administración de fenformina.
- 3º) En ningún caso de la prueba B, registramos unos niveles de lactacidemia basal superiores a los recogidos en el resto de la curva.
- 4º) En conjunto, una intensificación de la sintomatología tanto subjetiva como de los datos bioquímicos aportados por la curva de lactacidemia.

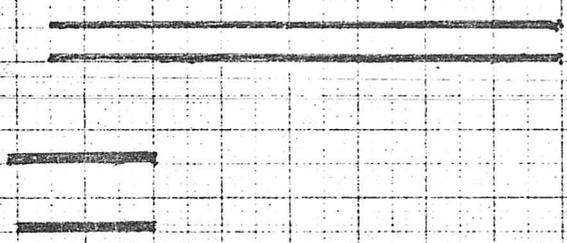
CASO Nº 1

N JBG S V E 21 Peso 63 Dosis Alcohol: 44,1 ml.

Antec. alcohol. (+)

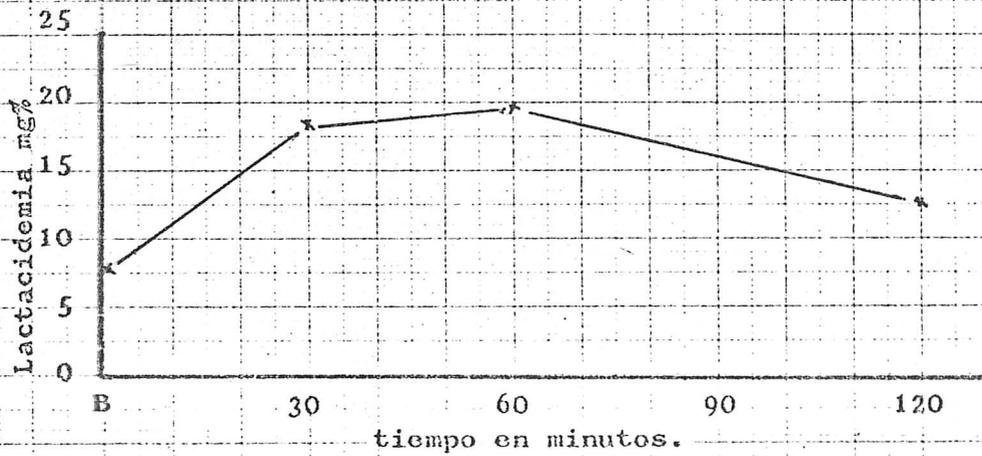


- Mareo
- Calor
- Bochorno
- Sueño
- Cefalea
- Euforia
- Trast. dig.
- Diplopia



N JBG S V E 21 Peso 63 Dosis Penformina: 375 mg.
Dosis Alcohol: 44,1 ml.

Antec. alcohol. (+)

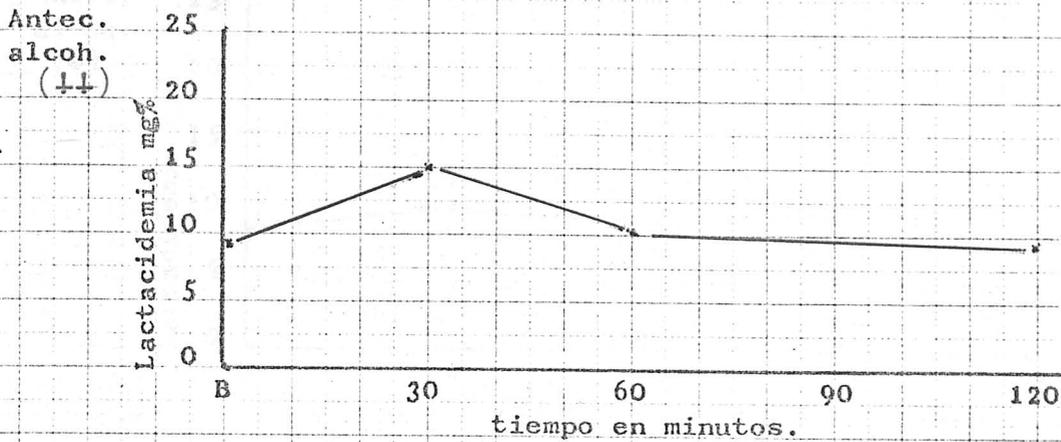


- Mareo
- Calor
- Bochorno
- Sueño
- Cefalea
- Euforia
- Trast. dig.
- Diplopia
- Vision borrosa



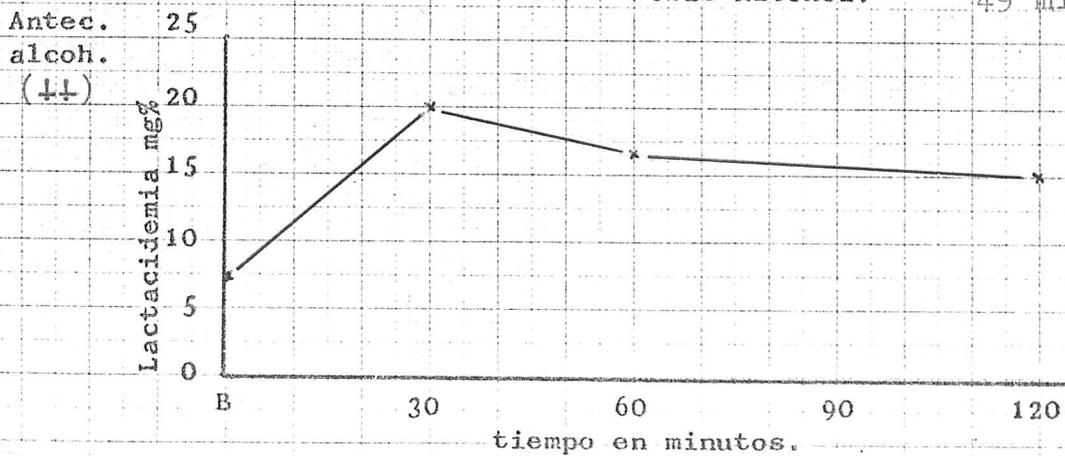
CASO Nº 2

N JAB S V E 26 Peso 70 Dosis Alcohol: 49 ml.



- Mareo
- Calor
- Bochorno
- Sueño
- Cefalea
- Euforia
- Trast. dig.
- Diplopia

N JAB S V E 26 Peso 70 Dosis Fenformina: 375 mg.
Dosis Alcohol: 49 ml.



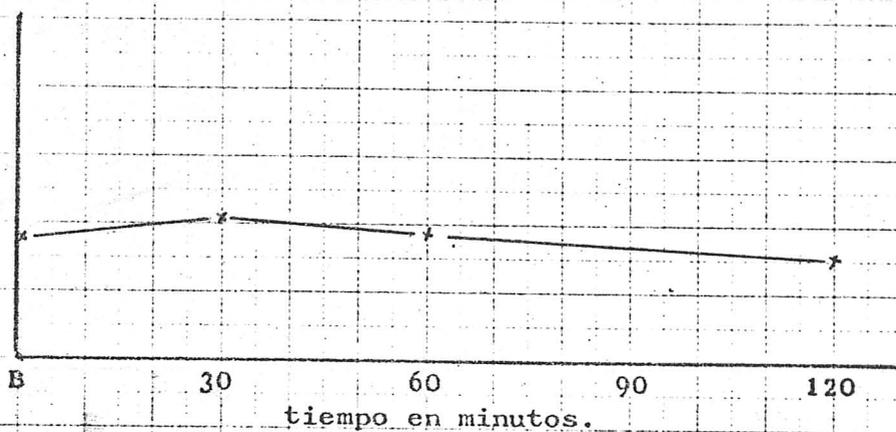
- Mareo
- Calor
- Bochorno
- Sueño
- Cefalea
- Euforia
- Trast. dig.
- Diplopia

CASO Nº 3

N PCW S V E 21 Peso 70 Dosis Alcohol: 49 ml.

Antec. 25
alcoh. (+)

Lactacidemia mg%

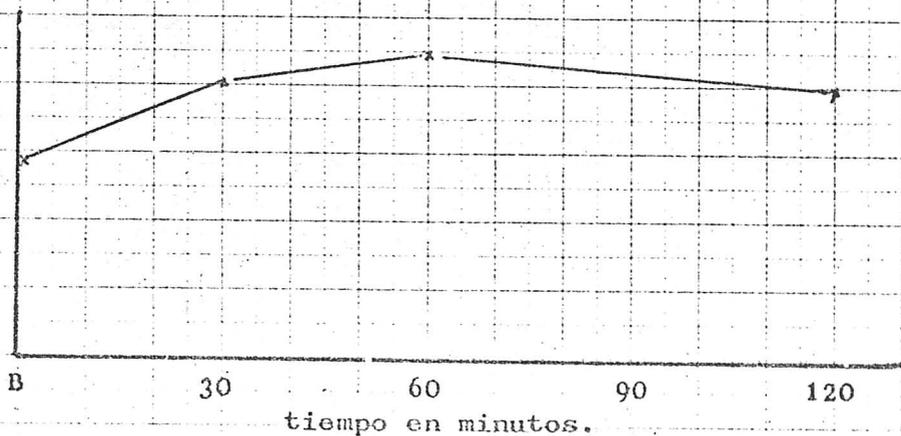


- Mareo
- Calor
- Bochorno
- Sueño
- Cefalea
- Euforia
- Trast. dig.
- Diplopia

N PCW S V E 21 Peso 70 Dosis Fenformina: 375 mg.
Dosis Alcohol: 49 ml.

Antec. 25
alcoh. (+)

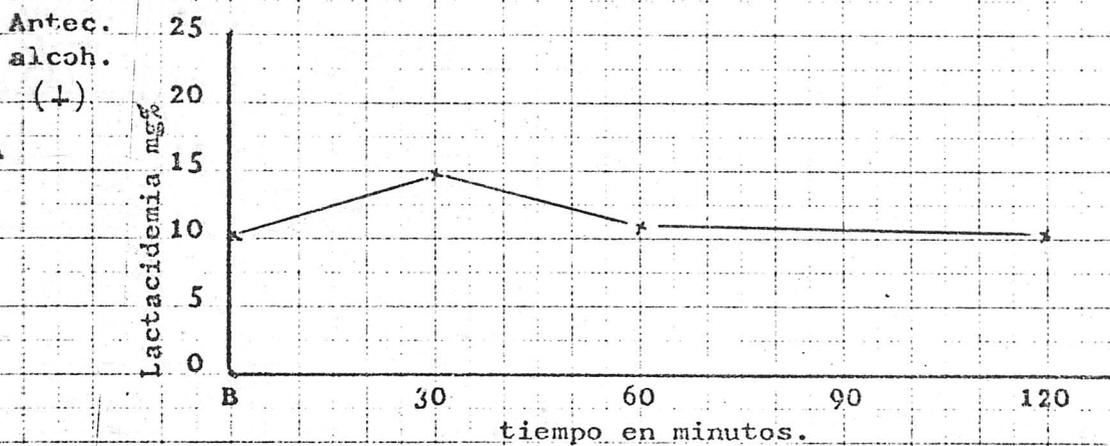
Lactacidemia mg%



- Mareo
- Calor
- Bochorno
- Sueño
- Cefalea
- Euforia
- Trast. dig.
- Diplopia

CASO Nº 4

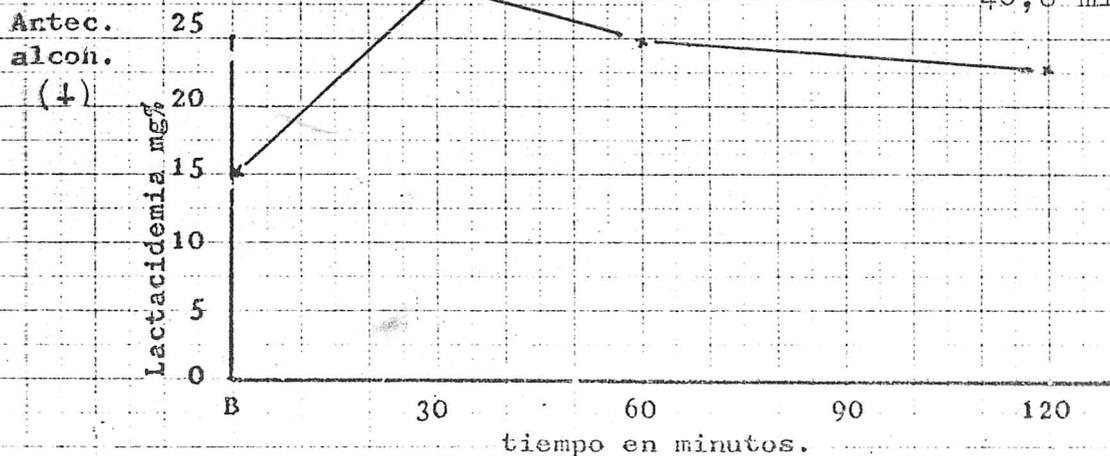
N AGP S H E 21 Peso 58 Dosis Alcohol: 40,6 ml.



- Mareo
- Calor
- Bochorno
- Sueño
- Cefalea
- Euforia
- Trast. dig.
- Diplopia



N AGP S H E 21 Peso 58 Dosis Fenformina: 375 mg
Dosis Alcohol: 40,6 ml.



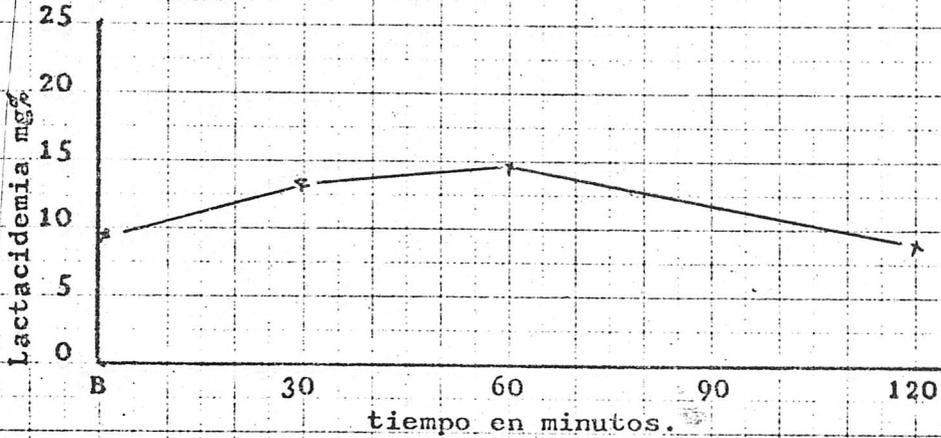
- Mareo
- Calor
- Bochorno
- Sueño
- Cefalea
- Euforia
- Trast. dig.
- Diplopia



CASO Nº 5

N CSO S H E 22 Peso 58 Dosis Alcohol: 40,6 ml.

Antec. alcoh. (±)



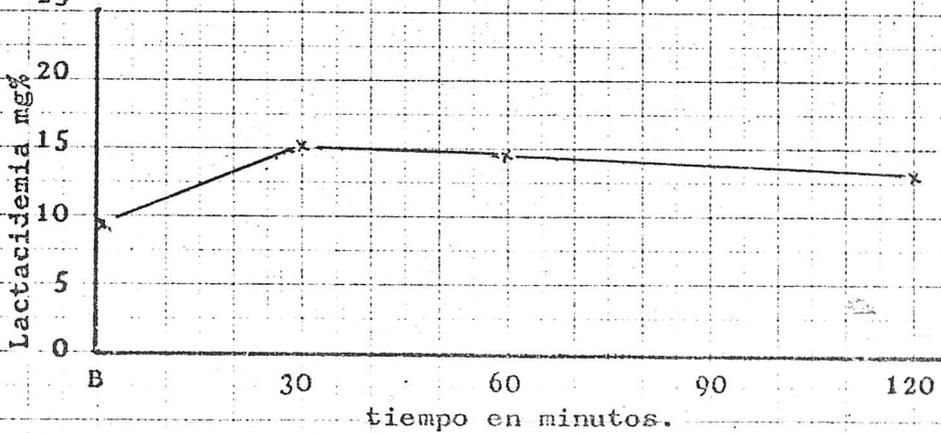
- Mareo
- Calor
- Bochorno
- Sueño
- Cefalea
- Euforia
- Trast. dig.
- Diplopia

—————

—————

N CSO S H E 22 Peso 58 Dosis Fenformina: 375 mg.
Dosis Alcohol: 40,6 ml.

Antec. alcoh. (±)



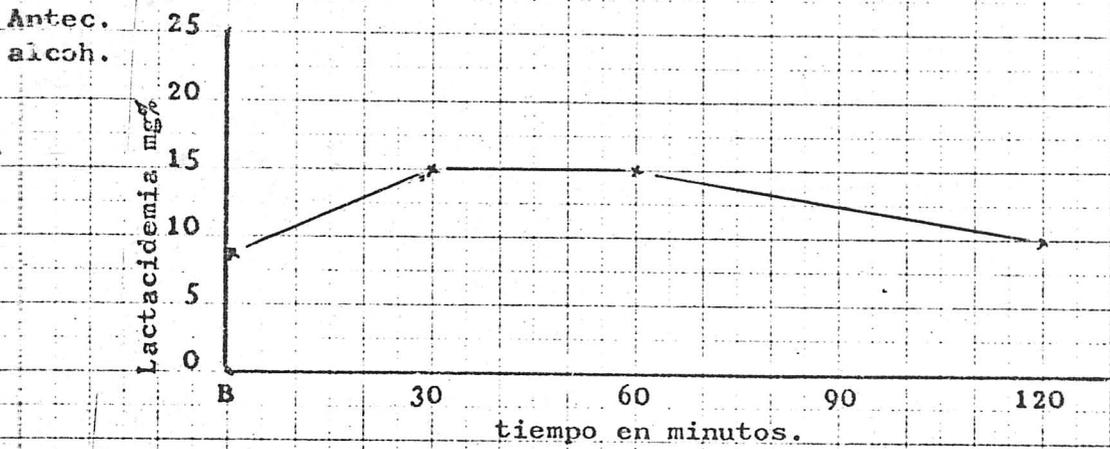
- Mareo
- Calor
- Bochorno
- Sueño
- Cefalea
- Euforia
- Trast. dig.
- Diplopia

—————

—————

CASO Nº 6

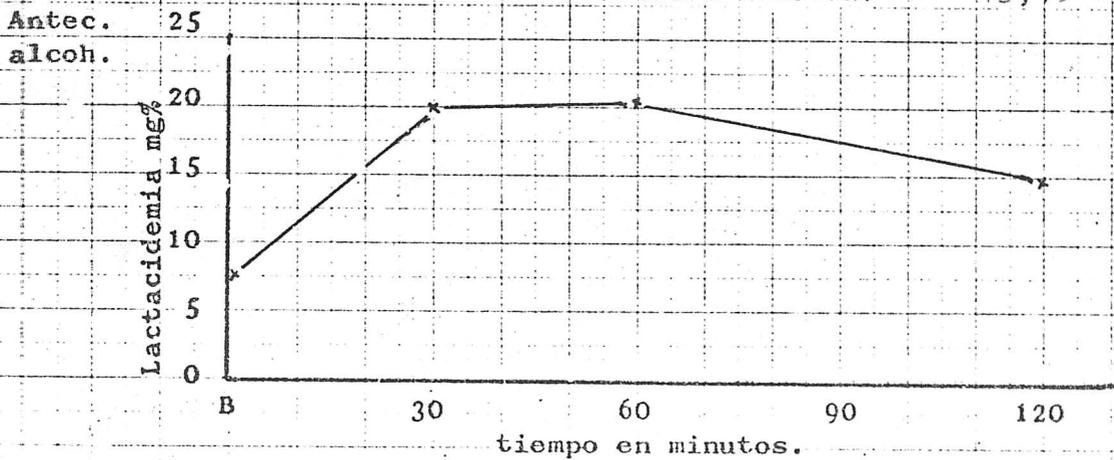
N FRM S V E 22 Peso 62,5 Dosis Alcohol: 43,75 ml.



- Mareo
- Calor
- Bochorno
- Sueño
- Cefalea
- Euforia
- Trast. dig.
- Diplopia



N FRM S V E 22 Peso 62,5 Dosis Fenformina: 375 mg.
Dosis Alcohol: 43,75 ml.



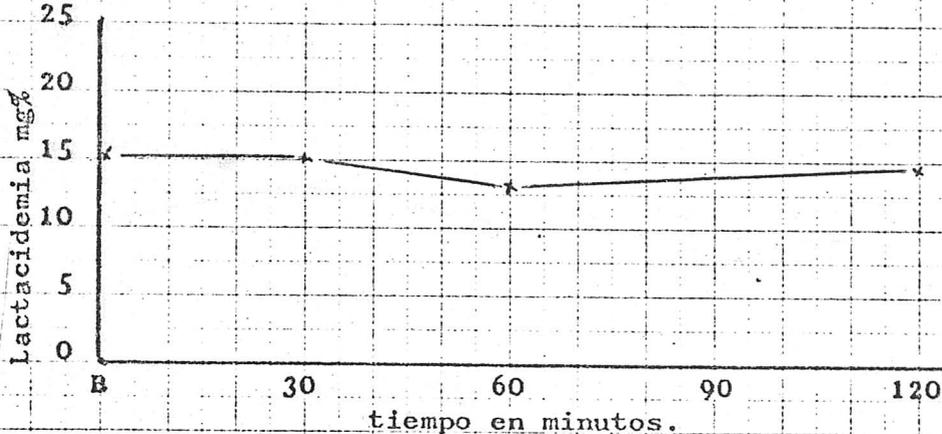
- Mareo
- Calor
- Bochorno
- Sueño
- Cefalea
- Euforia
- Trast. dig.
- Diplopia



CASO Nº 7

N MGG S H E 22 Peso 54 Dosis Alcohol: 37,8 ml.

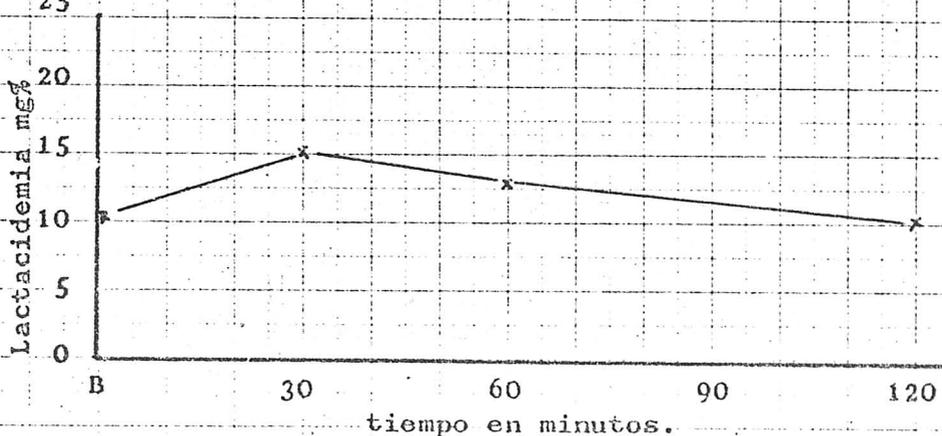
Antec. 25
alcoh. (-)



- Mareo
- Calor
- Bochorno
- Sueño
- Cefalea
- Euforia
- Trast. dig.
- Diplopia

N MGG S H E 22 Peso 54 Dosis Fenformina: 375 mg.
Dosis Alcohol: 37,8 ml.

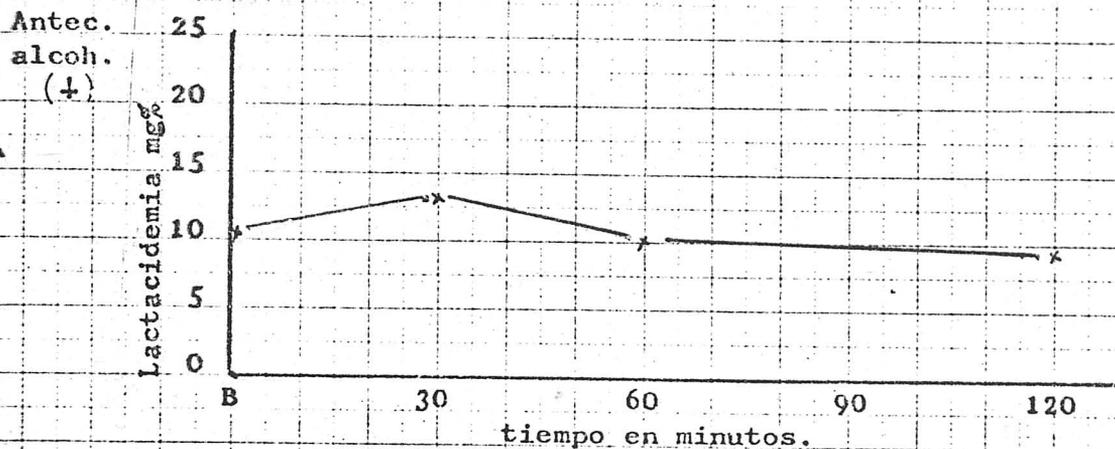
Antec. 25
alcoh. (-)



- Mareo
- Calor
- Bochorno
- Sueño
- Cefalea
- Euforia
- Trast. dig.
- Diplopia
- Bulimia

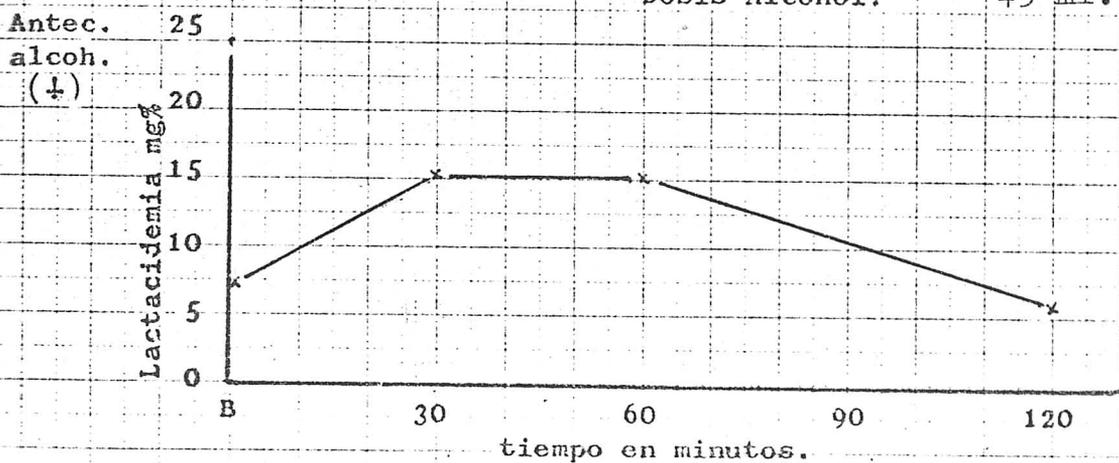
CASO Nº 8

N CTM S V E 24 Peso 70 Dosis Alcohol: 49 ml.



- Mareo
- Calor
- Bochorno
- Sueño
- Cefalea
- Euforia
- Trast. dig.
- Diplopia

N CTM S V E 24 Peso 70 Dosis Fenformina: 375 mg.
Dosis Alcohol: 49 ml.



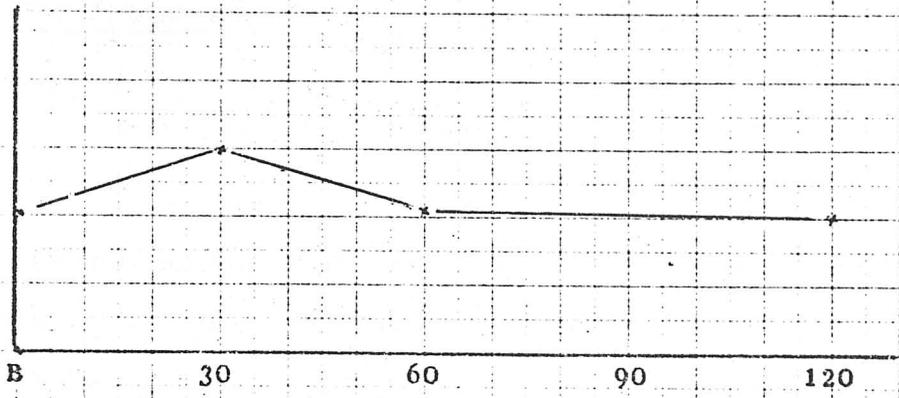
- Mareo
- Calor
- Bochorno
- Sueño
- Cefalea
- Euforia
- Trast. dig.
- Diplopia

CASO Nº 9

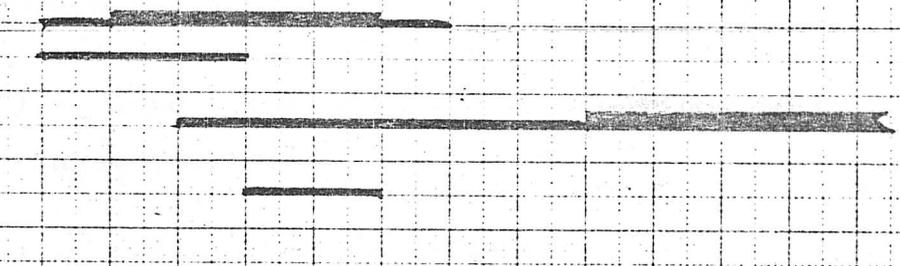
N JCL S V E 22 Peso 80 Dosis Alcohol: 56 ml.

Antec. 25
alcoh. (+)

Lactacidemia mg%



- Mareo
- Calor
- Bochorno
- Sueño
- Cefalea
- Euforia
- Trast. dig.
- Diplopia

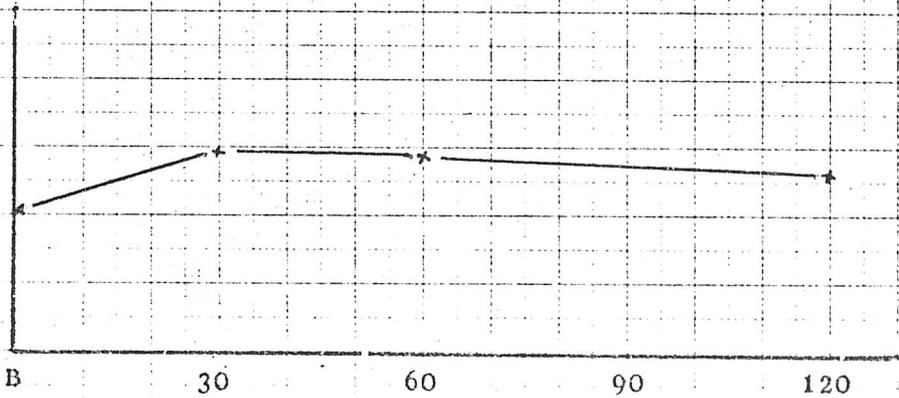


N JCL S V E 22 Peso 80 Dosis Fenformina: 375 mg.

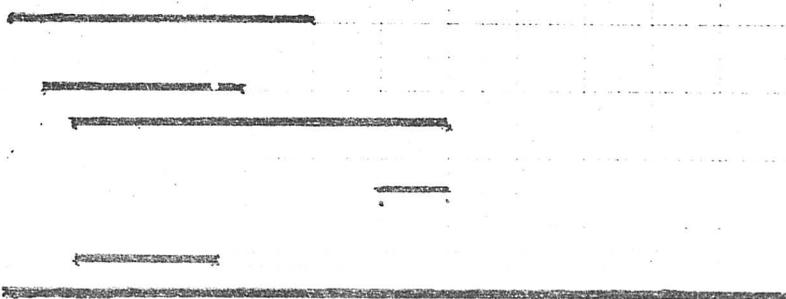
Dosis Alcohol: 56 ml.

Antec. 25
alcoh. (+)

Lactacidemia mg%



- Mareo
- Calor
- Bochorno
- Sueño
- Cefalea
- Euforia
- Trast. dig.
- Diplopia
- Adinamia



5.- ESTUDIO DE OTROS EXTREMOS EN LAS PRUEBAS DE SOBRECARGA (TIPOS DE CURVAS DE LACTACIDEMIA, RELACION CON ANTECEDENTES ALCOHOLICOS, ETC.)

Otros puntos que hemos considerado interesantes en el estudio de estos sujetos, han sido los siguientes:

1).- Perfil de la curva de lactacidemia y relación con antecedentes alcohólicos.

2).- Antecedentes alcohólicos y tipos de respuesta en cada sujeto.

3).- Fenómeno similar al "efecto Staub", (descenso de la curva de lactacidemia por debajo de la desviación standard en el último punto de la curva).

1).- Perfil de la curva de lactacidemia y relación con antecedentes alcohólicos.- Los tipos morfológicos de curvas que hemos considerado en los sujetos aparentemente sanos sometidos a las pruebas A y B, son los siguientes:

- Curva normal.
- Curva aplanada.
- Curva retardada.
- Curva "diabetoide"
- Curva invertida.

Consideramos como curva de tipo normal, aquella que presentó a los 30 minutos de la ingesta alcohólica, una elevación de la lactacidemia por encima de 3,4 mg. como mínimo, con respecto a la cifra basal inicial. Este aumento persistió o descendió ligeramente a los 60 minutos; a los 120 minutos se encontraba próxima a los valores basales o incluso con un pequeño descenso respecto a esta cifra, siempre dentro de la desviación standard considerada como aceptable al estudiar los valores normales basales de ácido láctico sérico.

Llamamos curva aplanada, aquella que presentó una pequeña variación de lactacidemia (sin superar la desviación standard, $\pm 3,4$) a los 30, 60 y 120 minutos con respecto a la cifra basal.

Curva retardada. Llamamos así, a la curva de lactacidemia en la que la elevación máxima del ácido láctico sérico se produjo en forma retardada: a los 60 o 120 minutos con relación al valor basal inicial.

Curva "diabetoide". Describimos como tal, aquella en la que se presentó un ascenso de los valores de ácido láctico en sangre a los 30 minutos, persiste o se acentúa a los 60 minutos y a los 120 minutos persiste con valores superiores a la cifra basal de comienzo (siempre por encima de la desviación standard).

Curva invertida. Hemos considerado este tipo de curva de lactacidemia, cuando el valor inicial es superior a los restantes puntos de la curva, presentando en conse-

cuencia un perfil descendente.

2).- Antecedentes alcohólicos y tipo de respuesta en cada sujeto.- Se registró de forma sistemática en cada sujeto de prueba, la cantidad de alcohol ingerida habitualmente. Con arreglo a esta premisa, hemos considerado los siguientes apartados:

- Antecedentes alcohólicos negativos.- Son aquellos sujetos que no tomaban cantidad alguna de alcohol.

- Antecedentes alcohólicos (+).- En este apartado hemos incluido a aquellos individuos que solían tomar una cantidad pequeña de alcohol (100 a 200 ml. de vino o cerveza, o bien un vaso pequeño de alguna bebida espirituosa), a diario.

- Antecedentes alcohólicos (++).- En este grupo hemos considerado a aquellos sujetos que tomaban una cantidad moderada de alcohol diariamente (de 400 a 600 ml de vino o cerveza o bien de dos a cuatro vasos de alguna bebida espirituosa).

- Antecedentes alcohólicos (+++).- En este último grupo están incluidos todos aquellos individuos que tomaban una gran cantidad de alcohol de forma habitual, que hemos considerado a partir de 1.000 ml. de vino o cerveza o bien de 100 a 200 ml. o más de alguna bebida espirituosa (ron, ginebra, brandy, whisky, vodka, etc.).

3).- Finalmente hemos comprobado la aparición de un fenómeno similar "efecto Staub", (de la curva de glucemia), en algún sujeto tanto en la prueba A como en la prueba B.

Consideramos que se produce tal efecto cuando el valor de lactacidemia a los 120 minutos de la sobrecarga oral, había descendido con respecto al valor basal 3.1 mg o más, después de haber experimentado una elevación referente al valor basal en las determinaciones efectuadas a los 30 y 60 minutos, en forma semejante a lo que ocurría en las llamadas curvas normales.

Prueba A (sobrecarga de alcohol etílico).

1).- Perfil de la curva de lactacidemia y relación con antecedentes alcohólicos:

- Curvas de tipo normal.- Este tipo de curva la presentaron 46 sujetos (64,2 % del total). De los cuales, 13 no registraban antecedentes alcohólicos (18,5 %). En 31 (42,2 %) registramos antecedentes alcohólicos discretos o leves (+). En solo dos casos (2,8 %) se trataba de individuos con antecedentes alcohólicos moderados (++). No registramos ningún caso con antecedentes alcohólicos intensos (+++).

Por tanto, la mayor parte de los sujetos sometidos a la prueba A, mostraron una curva normal de lactacidemia, con arreglo al criterio ya citado. En 62,7 % carecían de antecedentes alcohólicos o estos eran muy discretos (ver tabla número 21).

- Curvas de tipo retardado.- Este subgrupo lo componen 10 individuos (14,2 % del total), En 8 había antecedentes alcohólicos mínimos (+). En los 2 casos restantes presentaban antecedentes de mediana intensidad (++). A pesar del número reducido de sujetos que experimentaron este fenómeno, es de destacar la existencia de antecedentes alcohólicos grado (+) ó (++) en todos ellos.

- Curvas de tipo aplanado.- Este apartado lo componen 9 sujetos (12,8 %), en 3 de ellos habían antecedentes

TABLA N° 21

Tipos de curvas de Lactacidemia recogidos en los sujetos sometidos a las pruebas A (sobrecarga de alcohol) y B (sobrecarga de fenformina más alcohol).

<u>Tipos de curva</u>	<u>Prueba A</u>	<u>Prueba B</u>
	(n° total 70)	(n° total 40)
	<u>%</u>	<u>%</u>
Normal	64,2	75,-
Aplanada	12,8	--
Retardada	14,2	20,-
Diabetoide	2,8	5,-
Invertida	4,2	--

alcohólicos leves (+); otros 3 presentaban antecedentes etílicos de mediana intensidad (++) y los 3 restantes - no presentaban antecedentes alcohólicos.

Nos limitamos a consignar este hecho que se produjo en un número pequeño de sujetos con o sin antecedentes - alcohólicos.

- Curvas de tipo "diabetoide".- Este apartado lo componen 2 casos (2,8 %). En uno de ellos se trataba de un sujeto con antecedentes etílicos leves, y el otro era un individuo sin antecedentes alcohólicos. No encontramos explicación a este tipo de respuesta.

- Curvas de tipo invertido.- Solo 3 sujetos presentaron este tipo de curva (4,2 %), En los 3 casos se trataba de individuos con antecedentes alcohólicos leves (+). También nos limitamos a exponer el hallazgo sin que podamos extraer más consideraciones.

2).- Antecedentes alcohólicos y tipo global de respuesta en cada sujeto. (Véase gráfica número 73).

La distribución de este apartado fué como sigue:

- Sin antecedentes alcohólicos.- Se trataba de 14 sujetos, cuyas respuestas recogemos a continuación: 2 sujetos con respuesta tipo I (14,2 % de este apartado). En 5 sujetos se presentó respuesta tipo II (36,4 %), y por último, en 7 individuos presentaron respuesta tipo III - (50 %).

O sea, que el 86,4 % de este apartado (12 casos) tuvieron respuesta moderada o intensa a la sobrecarga con alcohol etílico.

- Antecedentes alcohólicos (+). - Este apartado ocupa la mayor incidencia del total (48 %). La distribución fué la siguiente: 15 individuos con respuesta tipo I (35,4% de este grupo); 30 sujetos con respuesta tipo II (62 %); por último, 3 con respuesta tipo III (2,6 %).

Es decir, que el 97,4 % de estos individuos con antecedentes alcohólicos moderados, tuvieron respuestas mínimas o discretas y en consecuencia mostraron una tolerancia mejor a la sobrecarga alcohólica.

- Antecedentes alcohólicos (++). - Este subgrupo lo forman 8 individuos, con la siguiente distribución: 4 con respuesta tipo I (50,5 %); 3 con respuesta tipo II (37,5 %) y un solo caso se presentó con respuesta tipo III (12,5 %).

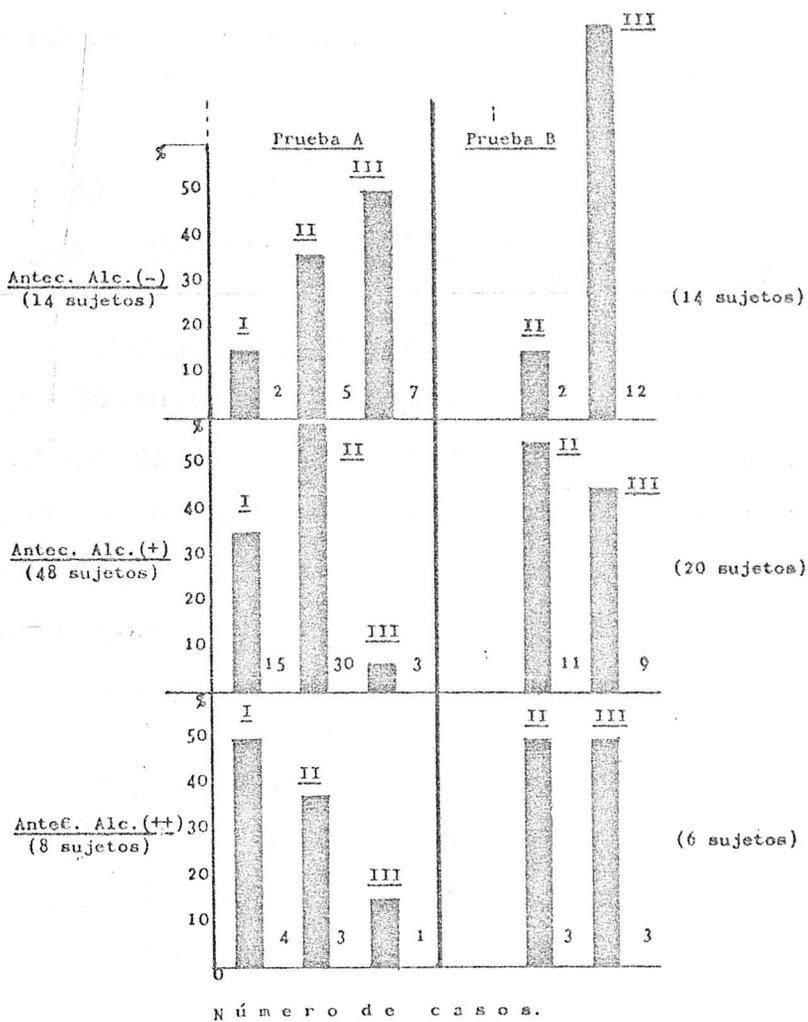
También aquí se registró una mejor tolerancia a la sobrecarga alcohólica que en el grupo de sujetos abstemios.

No encontramos ningún individuo que confesara antecedentes alcohólicos tipo (+++).

3). - En 4 sujetos (5,7 % del total), se presentó el fenómeno que hemos descrito en páginas anteriores, como

similar al efecto Staub de la curva de glucemia . Si bien el número de casos es reducido, creemos interesante el mencionarlo.

COMPARACION ENTRE EL TIPO DE RESPUESTA GLOBAL Y ANTECEDENTES ALCOHOLICOS. PRUEBAS A y B.



Número de casos.

I : Respuesta tipo I
 II : Respuesta tipo II
 III : Respuesta tipo III.

GRAFICA Nº 73

Prueba B (sobrecarga de fenformina más alcohol etílico).

Al igual que en los sujetos sometidos a la prueba A, hemos estudiado los mismos puntos en esta segunda prueba y siguiendo el orden establecido para aquella. (Ver tabla número 21 y gráfica número 73).

1).- Perfil de la curva de lactacidemia y relación con antecedentes alcohólicos:

- Curvas de tipo normal.- Este apartado lo constituyen 30 sujetos (75 % del total), repartidos en la siguiente proporción: 10 sujetos sin antecedentes alcohólicos, otros 15 con antecedentes alcohólicos leves (+) y los 5 restantes con antecedentes etílicos moderados (++). No había ningún caso con antecedentes alcohólicos intensos (+++), al igual que ocurría en el grupo de la prueba A.

Observamos aquí, como en la prueba anterior, que la mayor parte de los sujetos presentaron este tipo de curva. En 25 de los 30 individuos tenían antecedentes etílicos nulos o leves.

- Curvas de tipo aplanado.- No hemos registrado ningún caso que presentara este tipo de curva.

- Curvas de tipo retardado.- Este subgrupo lo componen 8 sujetos (3 sin antecedentes alcohólicos, 4 presentaban antecedentes leves (+), y el sujeto restante tenía antecedentes moderados (++). Ello supone un 20 % del total.

En 5 de estos 8 caso había antecedentes etílicos leves o moderados, lo que creemos es interesante.

- Curvas de tipo "diabetoide".-- Este apartado lo forman 2 sujetos. Uno sin antecedentes alcohólicos y otro con antecedentes etílicos leves (+).

- Curvas de tipo invertido.-- No hemos registrado ningún caso que corresponda a este tipo de curva de lactacidemia, en éste grupo sometido a sobrecarga de fenformina más alcohol.

2).- Antecedentes alcohólicos y tipo de respuesta en cada sujeto.

La distribución de estos sujetos en el segundo apartado, fué la siguiente:

- Sin antecedentes alcohólicos.-- Al igual que en la prueba A, también en este grupo fueron 14 sujetos, los que registramos sin antecedentes etílicos. De ellos, ninguno presentó respuesta tipo I. En 2 obtuvimos una respuesta tipo II (14,2 %); los 12 restantes presentaron una respuesta tipo III (85,8 % de este apartado).

Llama la atención que en este grupo no se presentara ningún sujeto con respuesta tipo I; todos los 14 individuos estudiados mostraron una respuesta tipo moderado y sobre todo intenso (12 de los 14 !!).

Curva - Antecedentes alcohólicos (+).- Este segundo apartado lo integran 6 sujetos de prueba. Al igual que en los subgrupos anteriores ningún individuo presentó una respuesta tipo I. En 3 se presentaron respuestas tipo II (50 % de este apartado), y los otros 3 ofrecieron una respuesta que catalogamos de tipo III (50 %).

No encontramos ningún sujeto de prueba que indicara antecedentes alcohólicos intensos (+++).

3).- No registramos ningún caso (correspondiente a la prueba B) que presentara un fenómeno similar al efecto Staub.

Como punto final o resumen de estos aspectos considerados en última instancia (perfil de la curva de lactacidemia, antecedentes alcohólicos y relación de uno y otro dato con el tipo de respuesta), extraemos las siguientes conclusiones:

1º.- Que la curva de lactacidemia de morfología normal, se encontró con mayor frecuencia tanto en los sujetos con antecedentes alcohólicos, como no alcohólicos.

Curvas anormales (aplanada, retardada, o invertida), solo encontramos en sujetos con antecedentes alcohólicos más o menos intensos.

2º.- El tipo global de respuesta fué más intenso siempre en los sujetos abstemios que en los sujetos habituados a la ingestión de alcohol. La sobrecarga con fenformina parece acentuar el tipo de respuesta, especialmente en aquellos individuos nó bebedores.

3º.- Por último, lo que hemos designado como "efecto Staub", ha sido encontrado solo en 3 sujetos con o sin antecedentes alcohólicos, en la prueba A (sobrecarga simple de alcohol) y no se registró en ningún caso de los sometidos a la prueba B (fenformina más alcohol).

La interpretación de estos hechos será abordada en la parte correspondiente a la discusión de estos resultados.

VI - D I S C U S S I O N .

The first of the two main points of the present paper is the possibility of the existence of a certain type of solution of the problem of the motion of a particle in a magnetic field. The second point is the possibility of the existence of a certain type of solution of the problem of the motion of a particle in a magnetic field. The third point is the possibility of the existence of a certain type of solution of the problem of the motion of a particle in a magnetic field. The fourth point is the possibility of the existence of a certain type of solution of the problem of the motion of a particle in a magnetic field. The fifth point is the possibility of the existence of a certain type of solution of the problem of the motion of a particle in a magnetic field. The sixth point is the possibility of the existence of a certain type of solution of the problem of the motion of a particle in a magnetic field. The seventh point is the possibility of the existence of a certain type of solution of the problem of the motion of a particle in a magnetic field. The eighth point is the possibility of the existence of a certain type of solution of the problem of the motion of a particle in a magnetic field. The ninth point is the possibility of the existence of a certain type of solution of the problem of the motion of a particle in a magnetic field. The tenth point is the possibility of the existence of a certain type of solution of the problem of the motion of a particle in a magnetic field.

VI.- D I S C U S S I O N .

VI.- DISCUSION.

Como vimos en la introducción, el estudio del comportamiento del ácido láctico en sangre en diversas situaciones patológicas, viene siendo efectuada desde la tercera década de este siglo. Ya desde entonces, a raíz de las investigaciones "princeps" de Barr, Himwich y Green (8), que comprobaron hiperlactacidemias en sujetos sometidos a ejercicio físico intenso y Clausen (30), que observó la presencia de hiperlactacidemia, con acidosis láctica subsiguiente, en niños afectos de deshidratación aguda, se pudo comprobar que la determinación de ácido láctico en sangre, podía ser de interés en la clínica, así como en la orientación terapéutica de ciertos enfermos (Laudhan, 110).

La aportación más importante en los últimos años viene a ser la de Tranquada (179 a 183) y Huckabee (92 a 101), que introducen el concepto de acidosis láctica, ya que el ácido láctico por tratarse de un ácido "fuerte", puede ser capaz de desviar el pH del medio interno hacia la acidosis cuando son superados los mecanismos de compensación, frente a esta situación anómala.

A la altura de los conocimientos actuales, la acidosis láctica puede ser definida, bien como una entidad clínica compuesta de una constelación de síntomas y signos

que se suponen en relación directa con la elevación de la lactacidemia y descenso del pH sanguíneo (97, 98, 99, 101); o bien como una entidad bioquímica consistente en un aumento de los niveles de ácido láctico sérico, con o sin disminución concomitante del pH sanguíneo. De hecho, la disminución del pH no es necesariamente ostensible, sobre todo cuando las elevaciones del lactato en sangre son discretas; en estos casos los diversos mecanismos de homeostasis pueden compensar la desviación del pH y por ello este último extremo no llegaría a ponerse de manifiesto (139, 181, 183). Por este motivo en las publicaciones de los últimos años existe cierta confusión, utilizándose indistintamente (y a nuestro juicio con inexactitud) los conceptos de hiperlactacidemia y de acidosis láctica (84, 97, 101, 131, 150, 183, 193, 203).

En el estudio efectuado por nosotros, orientado en un sentido eminentemente clínico, hemos querido observar las posibles oscilaciones de la lactacidemia en diversas situaciones patológicas y experimentales. Hemos renunciado de antemano a la determinación de los niveles de pH sanguíneo en consideración a las aseveraciones anteriores, y consideramos más prudente por razones de rigor científico, referirnos a la lactacidemia e hiperlactacidemia en las diversas situaciones en las que hemos estudiado este metabolito.

I.- En primer lugar y utilizando una metódica correcta (Hohors, 90 y Laudhan, 110), hemos dedicado una primera

parte al estudio de los niveles de ácido láctico en sangre venosa en sujetos aparentemente sanos, a los cuales se efectuaban determinaciones enzimáticas y pruebas de floculación hepática, aparte de la anamnesis, a fin de descartar sobre todo posibles lesiones hepáticas latentes que modificarían los valores de ácido láctico en sangre. Coincidiendo con observaciones anteriores a las nuestras, las cifras de lactacidemia en el sujeto sano oscilan entre 6 y 16,4 mg. por 100 ml. de sangre venosa. No encontramos diferencias ostensibles entre varones y hembras; tampoco había diferencias apreciables en lo referente a la edad. Estos resultados concuerdan con los obtenidos por otros autores (23, 47, 97, 98, 110, 133, 141, 166, 183, 193).

Esta primera parte de la investigación iba también encaminada a la detección de posibles casos de hiperlactacidemia crónica asintomática. Un caso entre los 100 sujetos sanos que fueron estudiados, mostró unos valores basales de 18,9 mg. %, francamente por encima del resto de la población aparentemente sana. Cuando en este sujeto se hicieron pruebas de sobrecarga oral con alcohol etílico y con fenformina más etanol, la lactacidemia basal y la curva de lactacidemia efectuada en el transcurso de 2 horas, así como la sintomatología presentada por este sujeto fueron francamente anormales. Aunque en este caso encontramos valores enzimáticos anormales (transaminasas séricas y pruebas de labilidad protéica), ni la anamnesis exhaustiva, ni los datos de exploración física nos permiti-

tieron inclinarnos por la existencia de una hepatopatía previa. Nos ha sido imposible efectuar una determinación de lactacidemia en otros miembros de la misma familia. De todos modos sospechamos la posibilidad de encontrarnos ante una hiperlactacidemia crónica, similar a la descrita por Sussman (177).

II.- En una segunda parte hemos estudiado los valores de lactacidemia en diversas situaciones patológicas. Naturalmente y con arreglo al cuadro clínico descrito sobre todo por Tranquada (183); Perret (141); Debry (47) y Huckabee (97, 98, 99) fué objeto de especial interés, el estudio de la lactacidemia en pacientes en estado de coma de índole diversa.

Estudiamos un grupo de enfermos en situación de coma hepático motivado por afecciones de variadas etiologías, que hemos procurado deslindar (cirrosis hepática alcohólica, post-hepatítica, postnecrótica, carcinomatosis primaria y secundaria, hemocromatosis con intensa afectación de la víscera hepática). En este grupo de pacientes, el valor medio de ácido láctico en sangre fué de 31,9 mg. por 100 ml. de sangre venosa. La cifra más elevada que encontramos fué en 2 pacientes con carcinoma hepático (uno primario y otro secundario).

Laudhan (110), presenta observaciones semejantes a ésta, precisando que cuanto más avanzado era el estado de afectación hepática, mayores eran las cifras de lactacidemia encontradas. Otros autores (10, 15, 129, 141, 142, 144, 166) encuentran resultados similares en sus observaciones.

Es pues digna de destacar la relación entre los valores de lactacidemia y la evolución clínica que estos pacientes presentaron, es decir, el posible valor pronóstico de la lactacidemia, problema ya planteado por otros (6, 22, 84, 97, 99, 101, 140, 181). En este tipo de pacientes no se pudo encontrar una relación demasiado estricta entre ambos factores, si bien en el grupo de enfermos cirróticos en coma que experimentaron una evolución favorable (es decir, se recuperaron del estado actual de coma), los valores fueron siempre más bajos que en aquellos que fallecieron varios días después, indicando una mayor afectación metabólica. En la tabla número 4, viene consignado este dato que creemos interesante resaltar. Otro hallazgo de interés fué la correlación entre valores de lactacidemia y tiempo de protrombina, que con excepción de un solo caso, mostraron un paralelismo claro. En la gráfica número 2, ya indicamos en su momento esta observación.

En los pacientes con coma cerebrovascular, el ácido láctico no tuvo relación con la profundidad del coma ni con su gravedad. Los valores de lactacidemia en este grupo se encontraban siempre dentro de la normalidad. Ello coincide con algún estudio aislado sobre esta misma cuestión (23, 53, 59).

En lo referente a pacientes con coma diabético cetoacídico, había una relación evidente entre los valores del ácido láctico en sangre y la profundidad del coma. Del mismo modo, la recuperación clínica de estos sujetos se acompañó, en todos los casos estudiados de una tendencia a la nor-

malización de los valores de lactacidemia. En estado de coma profundo, el valor medio encontrado fué de 29,2 mg. por 100 ml. de sangre venosa total. El valor más alto recogido en este apartado (37,1 mg %) correspondió a un sujeto que experimentó una recuperación completa en días posteriores. En cambio, una paciente que falleció a las 24 horas de la determinación, mostraba valor de lactacidemia, más bajo, de 29,7 mg %. Sobre esta cuestión hay abundante literatura toda ella coincidente con nuestros hallazgos (4, 6, 23, 47, 97, 101, 127, 148).

De la reflexión de estos hechos, podemos sacar ya una conclusión provisional: que las cifras de lactacidemia posiblemente guarden alguna relación con la intensidad del trastornos metabólico, sea o no reversible.

Tenemos a continuación recogidos un grupo de pacientes en estado de coma de diverso origen.

Los enfermos con shock constituyen un grupo minoritario: solo 4 pacientes de los cuales 3 fallecieron entre las 3 y las 6 horas siguientes a la determinación de la lactacidemia y uno solo evolucionó favorablemente.

En este grupo son llamativos los valores elevados, en todos los casos, solamente sobrevivió un paciente con shock de origen toxiinfeccioso, después de una evolución borrascosa, y precisamente en este enfermo encontramos el valor más bajo de lactacidemia en este grupo. Parece pues evidente el valor pronóstico de la lactacidemia en los estados de shock, como afirman autores con casuística más abundante que la nues

tra (17, 22, 70, 118, 139, 140).

Otro enfermo en estado de coma por insuficiencia respiratoria crónica agudizada, que falleció a las 30 horas de su ingreso en nuestro Servicio, fué seguido en dos determinaciones sucesivas de ácido láctico sérico. Las cifras de lactacidemia se encontraron francamente elevadas en los dos momentos que se efectuaron (37,7 mg % y 39,5 % horas después). En estudios ajenos, los aumentos registrados revelan hiperlactacidemias moderadas (61, 100, 136).

Merece una consideración especial la observación de un paciente de 35 años de edad, que ingresó en nuestro Servicio, en estado de coma profundo de aparición súbita de naturaleza indeterminada. No se pudo encontrar en el mismo, ninguna alteración metabólica, hematológica ni de otra índole (incluyendo L.C.R. que era normal) que pudiesen justificar su situación. Además carecía de antecedentes alcohólicos. El enfermo fué tratado con suero glucosalino y complejo vitamínico B y antibióticos profilácticamente. A las 32 horas se recuperó por completo de su situación; pudiendo apreciarse en el paciente una evolución progresivamente descendente de sus cifras de lactacidemia, que llegaron a hacerse normales a las 32 horas de su ingreso en que recuperó totalmente la conciencia. Hemos catalogado este caso de "hiperlactacidemia idiopática genuina", puesto que solo la elevación del ácido láctico sanguíneo (49 mg %) con elevaciones enzimáticas transitorias de transaminasas y amilasa sanguíneas, fueron las únicas alteraciones ostensibles durante su periodo de coma. Estas alteraciones coinciden con las descripciones

hechas por Tranquada (181, 183) a propósito de los casos referidos por él, sobre acidosis láctica idiopática y por este motivo lo consideramos del mayor interés.

Terminamos el capítulo de comas haciendo una breve mención a aquellos de origen medicamentoso inducidos por la ingestión voluntaria de barbitúricos. Lo más llamativo de este grupo de 4 enfermos, es que a pesar del estado de coma profundo, los valores de lactacidemia se encontraron dentro de la normalidad en casi todos ellos, incluso en los momentos más graves de su evolución. Es interesante constatar el hecho de que en nuestra experiencia personal no encontramos hiperlactacidemias manifiestas en pacientes con coma barbitúrico, pese a las altas dosis ingeridas por estos enfermos (300 mg de pentobarbital y 120 mg de diazepam, en uno de ellos). Sin embargo, debemos hacer notar que todos ellos reaccionaron favorablemente al tratamiento con diuresis forzada. No poseemos referencias en la literatura médica en relación con este extremo y por tanto nos limitamos a exponer nuestro hallazgo.

III.- Hagamos un comentario sobre el grupo de pacientes con estados patológicos diversos no comatosos, que fueron igualmente estudiados por nosotros. Se trataba de sujetos con diabetes mellitus, con afecciones neoplásicas de índole diversa; con afecciones respiratorias, cardiopatías, hepatopatías agudas y crónicas y sujetos con cuadros de etilismo agudo.

En los enfermos diabéticos no comatosos, encontramos elevaciones de la lactacidemia más o menos moderadas en 6 de 10 casos, siempre guardando relación con el mayor o menor estado de descompensación de su diabetes. Este extremo ya lo vimos reflejado con mayor claridad en el grupo de diabéticos en estado de coma cetoacidótico anteriormente expuesto. Una vez más, las alteraciones metabólicas que tienen lugar en estos enfermos se reflejan sobre los últimos estadios del ciclo de Ebmden-Meyerhoff, dando lugar a las hiperlactacidemias transitorias que sufren estos pacientes. Es posible que la hiperlactacidemia pueda ser uno de los factores asociados y secundarios en la patogenia del coma diabético. Hemos observado que todos estos pacientes diabéticos en estado vigil tenían valores de lactacidemia inferiores a los de aquellos que ingresaron en estado de coma. Resultados similares a los nuestros abundan en la literatura médica (4, 6, 28, 29, 37, 38, 42, 43, 44, 47, 51, 101, 151, 166).

Los pacientes con afecciones neoplásicas (14 casos en total), constituyen un grupo muy heterocógeno en el que van incluidos sujetos con basaliomas (tumores cutáneos muy localizados), tumores sólidos de diversa localización y reticulosarcomas o linfomas malignos en estadio avanzado. La cifra de lactacidemia ha sido normal en todos los casos recogidos, con solo 3 excepciones, correspondientes a enfermos en estadios terminales. La conclusión que sacamos de este grupo, es que los procesos neoplásicos en estadios iniciales o de desarrollo, no repercuten ostensiblemente sobre el metabolismo de la glucosa y sus catabolitos en el torrente cir

culatorio periférico, como es el ácido láctico, a no ser que se encuentren en fases muy avanzadas de generalización (Laudahn, 110). Otros autores aportan casos con hiperlactacidemias leves o moderadas (23).

Los pacientes con afecciones respiratorias crónicas, por tratarse de sujetos con profundas modificaciones sobre el pH, presiones de O_2 y CO_2 y equilibrio ácido-base, hacen hondas repercusiones metabólicas como consecuencia de ello. En 14 de 18 sujetos con broncopatías en distinta situación (con o sin repercusión cardíaca secundaria de su proceso respiratorio), encontramos hiperlactacidemias más o menos considerables (hasta 37,7 mg. %). El valor medio en este grupo fué de 18,8 mg. % ml. de sangre venosa la etiopatogenia de esta hiperlactacidemia puede explicarse por todas las alteraciones que produce la hiperventilación crónica, sobre el equilibrio ácido-base, hipoxia tisular, etc., que tanto experimentalmente como en clínica han podido comprobar diversos autores (23, 59, 61, 62, 94, 97, 100, 136).

De 5 pacientes cardíacos también encontramos alteraciones de la lactacidemia en 4 de ellos, con un valor medio de 17,1 mg. por 100 ml. de sangre venosa. Todos ellos eran portadores de una insuficiencia cardíaca global, con hígado de estasis y repercusiones metabólicas profundas, a pesar de lo cual, los niveles de lactacidemia recogidos no son los más llamativos de todo el grupo de enfermos que hemos estudiado (73, 97, 110, 166).

Incluimos en nuestra casuística un grupo de 32 pacientes con hepatopatías que se pudieron clasificar clínica y

bioquímicamente, en hepatitis sérica aguda (1 caso); hepatitis crónica persistente (5 casos); hepatopatía alcohólica crónica (8 casos); cirrosis alcohólica (11 casos); cirrosis de etiología indeterminada (3 casos); hemocromatosis primaria (1 caso); colostasis extrahepática (2 casos); y cáncer primario de hígado (1 caso).

Ninguno de estos pacientes se encontraba en estado de coma en el momento de las determinaciones efectuadas.

Globalmente considerados, solo 3 de todos ellos mostraron cifras de lactacidemia normales. Todos los demás tenían una hiperlactacidemia mayor o menor y no pudimos encontrar una diferencia excesivamente marcada entre los subgrupos correspondientes, si bien los casos de hepatopatía alcohólica, cirrosis hepática alcohólica y colostasis extrahepática fueron por lo general los portadores de hiperlactacidemias más elevadas. Las relaciones del hígado con el metabolismo del ácido láctico son conocidas desde largo tiempo y se atribuye la hiperlactacidemia que presentan estos enfermos a un déficit funcional hepático. Sería interesante poder pronunciarse en el sentido de si los niveles de ácido láctico sanguíneo podrían servir como índice directo o indirecto de la función hepática. Desgraciadamente no nos podemos inclinar en un sentido u otro, puesto que, como ya vamos viendo, son varias las circunstancias en las cuales se presenta una hiperlactacidemia. Observaciones similares abundan asimismo en la literatura médica (10, 15, 23, 31, 40, 59, 129, 141, 142, 144, 166, 168, 181).

Por último, completan nuestra casuística un grupo especial, por la posible relación con las pruebas que hemos

efectuado en sujetos aparentemente sanos y que más adelante referiremos. Lo constituyen 7 sujetos asistidos con un cuadro de etilismo agudo, en cuyo momento se hizo determinación de lactato sanguíneo. Estos sujetos ingresaron en el Servicio de Urgencia del Hospital Clínico San Cecilio de Granada en fase de hipomanía ebriosa o en estadio estuporoso incipiente. Todos ellos tenían una cifra de lactacidemia por encima de lo normal, con valores en 17,4 y 37,1 mg %. Intentamos establecer una correlación entre etilismo agudo y alcoholismo; y etilismo agudo accidental por otra parte.

Solo un caso correspondía a esta última circunstancia y presentaba una cifra elevada de la lactacidemia (21 mg %). No pudimos extraer otras consideraciones (tiempo de la ingesta alcohólica, graduación de la bebida ingerida, etc.), si bien queremos llamar la atención sobre la profunda repercusión del alcohol etílico sobre los niveles de lactacidemia, como ocurrió en estos pacientes. En la literatura médica encontramos aportaciones similares (15, 23, 69, 177).

En la gráfica número 5, vienen expresados los valores medios de lactacidemia en los distintos grupos de pacientes en situación no comatosa que han sido estudiados por nosotros.

IV.- Una parte especial de nuestro trabajo ha sido dedicada al estudio experimental en personas sanas a las que se administró alcohol etílico (prueba A) y el antihiper-glucemiante fenformina seguido de administración de alcohol

etílico (prueba B). Tanto el etanol como la fenformina son bien conocidos por sus efectos perturbadores sobre el metabolismo de los hidratos de carbono y la producción de hiperlactacidemia que en ocasiones han conducido a una situación final de acidosis láctica irreversible (13, 15, 23, 39, 63, 69, 76, 127, 128, 138, 147, 155, 177, 180, 202).

Estas pruebas se efectuaron con una doble finalidad:

A) Observar el efecto de las sustancias citadas sobre los niveles de lactacidemia en sujetos sanos y

B) Como posible test de despistaje de un comportamiento anómalo del ácido láctico en sujetos portadores de una tara enzimática que pasase desapercibida por la simple determinación de lactacidemia. Sussman y col. (176) utilizaron la prueba de sobrecarga con etanol y ejercicio físico en los sujetos portadores de una acidosis láctica crónica.

El alcohol etílico de 96° se administró a las dosis de 0,7 ml. por Kg. de peso corporal. La fenil-etil-biguanina (fenformina) se administró a las dosis de 50 mg. por día durante 7 días y el octavo día se administraban en ayunas 25 mg. de esta sustancia y además la cantidad de alcohol etílico a la dosis arriba indicada.

En la prueba A (designada así para abreviar), hemos sometido a 70 sujetos a una sobrecarga oral con etanol, con determinación de lactacidemia basal, y a los 30, 60, y 120 minutos tras la ingesta alcohólica. A estos sujetos se les

sometía a un control riguroso de la sintomatología subjetiva en cada momento de la prueba. Con arreglo a los niveles de lactacidemia alcanzados y a la sintomatología subjetiva experimentada, los tipos de respuesta obtenidos se clasificaron como I (reacción leve a la ingesta de alcohol etílico), II (reacción moderada), y III (reacción intensa). También se tenía en cuenta la existencia o no de antecedentes etílicos en cada sujeto de prueba, pensando en una supuesta mayor tolerancia subjetiva a la ingestión del alcohol.

En 48 de los 70 sujetos estudiados, obtuvimos un tipo de respuesta moderada o intensa (respuesta tipo II o III). En todos estos 48 sujetos, había una elevación del ácido láctico sérico superior a los 5 mg. con respecto a la cifra basal normal, por lo menos en algún momento de la prueba. Solo en 21 sujetos (30 % del total), la curva de lactacidemia mostró alteraciones muy leves y paralelamente una sintomatología subjetiva muy discreta. Solo en 1 caso (1,4 % del total), no se presentó síntoma subjetivo alguno tras la ingestión de alcohol, a pesar de que la curva de lactacidemia mostraba una elevación ostensible. Debemos resaltar que este sujeto precisamente tenía antecedentes alcohólicos moderados (++) .

En 40 sujetos sanos (9 de los cuales se habían sometido a la prueba anterior), efectuamos una prueba de doble sobrecarga (lo que llamamos prueba B), en la que pretendíamos provocar una alteración mayor del metabolismo de los carbohidratos, por una parte a través del efecto de la fenformina sobre la catabolización de la glucosa por los tejidos; y por otra obstaculizando el aprovechamiento de la misma

con la sobrecarga de alcohol, que como sabemos interfiere el metabolismo de la glucosa a través del Acetil Co A.

Tal como suponíamos, tanto las manifestaciones subjetivas experimentadas por estos sujetos, como las alteraciones de la curva de lactacidemia fueron más manifiestas en esta segunda prueba.

Todos los individuos de la prueba B, presentaban una cifra de lactacidemia basal normal, dato interesante, ya que todos ellos llevaban 7 días recibiendo 50 mg. diarios de fenformina antes del día de la prueba. Sin embargo, tras la sobrecarga con alcohol etílico de 96º, el tipo de respuesta global que se produjo fué en todos los sujetos estudiados moderado o intenso, es decir, más acentuado que en la prueba A. Todos ellos, mostraron elevaciones de los niveles de ácido láctico por encima de los 5 mg. con respecto a la cifra basal en algún momento de la prueba. Y a la inversa, en ningún sujeto sometido a la prueba B hubo una curva de lactacidemia que fuese aplanada o con elevaciones inferiores a los 5 mg. por 100 respecto a la basal.

En esta prueba hemos considerado también la existencia de antecedentes alcohólicos observando que las manifestaciones subjetivas eran menores en los sujetos que tenían tales antecedentes, pero la hiperlactacidemia provocada venía a ser mayor que en los que carecían de ellos.

Otro extremo que hemos considerado al efectuar ambas pruebas, ha sido el perfil de la curva de lactacidemia. En

nuestras investigaciones pudimos reconocer 5 tipos de perfiles que clasificamos como:

- Curva normal,
- Curva aplanada:
- Curva retardada.
- Curva "diabetoide".
- Curva invertida.

En la prueba A y en la mayor parte de los casos (64,2 %) se produjo una curva de lactacidemia normal, reconociendo como tal a aquella que hacía su máxima elevación a los 30 minutos siguientes a la sobrecarga y volvía a sus valores normales a los 120 minutos o antes.

En los sujetos sometidos a la prueba B, también encontramos esta curva que calificamos como normal, en el 75 % de los casos, si bien en el 25 % restante la curva fué retardada o diabetoide. Todo esto lo hemos interpretado, por una parte como efecto de un estímulo directo de la ingestión oral de etanol sobre el aumento de los niveles de lactacidemia. Este estímulo o inhibición de la metabolización de los hidratos de carbono es más rápido cuando se produce una ingestión simple de alcohol etílico. En cambio, cuando el sujeto ha sido preparado desde una semana antes con ingestión de una pequeña cantidad de fenformina, la metabolización de la glucosa parece sufrir una interferencia mayor, lo que provoca unos niveles más altos de ácido láctico en sangre, un retraso en la metabolización del mismo y como consecuencia la conformación de unos perfiles de

lactacidemia que son más anormales y reveladores de este enlentecimiento en la metabolización del alcohol etílico.

Desde hace ya varios años se vienen refiriendo casos en los cuales la fenformina podía provocar acidosis láctica en sujetos en los cuales se estaba utilizando (diabetes mellitus) (5, 11, 13, 34, 39, 45, 52, 64, 79, 104, 105, 117, 149). Desconocemos el mecanismo íntimo por el cual esto tiene lugar, pero de todas formas estas pruebas realizadas por nosotros en sujetos aparentemente sanos vienen a demostrar pura y simplemente cómo la fenformina refuerza por una parte el efecto tóxico del etanol y por otra produce un retraso en su metabolización. De ello se deriva un efecto acumulativo de ácido láctico en el espacio extracelular (114, 120, 127, 148, 154, 177, 191, 202).

Podemos resumir los hallazgos efectuados a través de estas pruebas de sobrecarga, diciendo que en los sujetos normales, el alcohol etílico produce hiperlactacidemia que persiste durante un tiempo apreciable (hasta 2 horas o más); que la fenformina por sí sola no provoca hiperlactacidemia en sujetos normales; y que posiblemente en sujetos con hiperlactacidemias previas, tanto una como otra sustancias ponen este desequilibrio metabólico más de manifiesto.

VII.- CONCLUSIONES.

1ª.- Hemos estudiado los niveles de lactacidemia en sangre venosa en 100 sujetos aparentemente sanos. Los valores normales encontrados por nosotros (6-16,4 mg. por 100 ml. de sangre venosa total) coinciden con los de otros autores.

2ª.- En uno de estos 100 sujetos, encontramos valores anormalmente elevados de ácido láctico en sangre, no justificados ni por la anamnesis ni por otras exploraciones que se efectuaron. Sugerimos que se pueda tratar de un caso de hiperlactacidemia crónica idiopática asintomática. La respuesta a las pruebas de sobrecarga oral con alcohol etílico y fenformina en este sujeto, fueron francamente anormales.

3ª.- En pacientes en estado comatoso de índole diversa, se encontraron hiperlactacidemias muy importantes en aquellos casos con alteraciones metabólicas profundas (diabetes mellitus, hepatopatías, insuficiencia respiratoria). En cambio eran normales en comas de origen cerebrovascular y medicamentoso (intoxicación por barbitúricos).

4ª.- Hemos encontrado un paciente en estado de coma cuya etiología no correspondía con otros procesos conocidos. Consideramos que se trata de un coma hiperlactacidémico primario o idiopático, que se siguió de recuperación total en el transcurso de pocas horas.

5ª.- En diversos estados patológicos se encontraron asimismo situaciones de hiperlactacidemia moderada, siendo ello especialmente evidente en los enfermos con hepatopatías, diabetes mellitus y estados de etilismo agudo.

6ª.- La sobrecarga oral de alcohol etílico es capaz de provocar hiperlactacidemias transitorias en sujetos sanos, con respuestas variables de unos individuos a otros.

7ª.- La fenformina por sí sola no produce hiperlactacidemia en sujetos sanos, si bien potencia el efecto del alcohol etílico administrado ulteriormente.

8ª.- Carecen de valor pronóstico las variaciones de la lactacidemia en prácticamente todos los síndromes que cursan con aumentos, pero aporta valiosos datos respecto a los mecanismos patogénicos de ciertas afecciones así como orientaciones sobre la conducta terapéutica a seguir en estos pacientes.

9ª.- En los casos en que la etiopatogenia de un coma no está clara, el estudio de la lactacidemia puede sentar las bases de un tratamiento cuando se trate del tipo primario o idiopático.

BIBLIOGRAPHY

1. ALPERT, H. H.
Department of the Army, Washington, D. C.
Pub. Hyg. Rep. 11, 1934, 100-101.
2. ALPERT, H. H.
Trans. Nat. Acad. Sci. U. S. A.
Mil. Hyg. Div.
Amer. J. Hyg. 30, 1935, 1-10.
3. ARMY, R. I. & NAVY, U. S.
Alcohol and Narcotics
Arch. Int. Med. 47, 1936, 1-10.
4. ARMY, R. I. & NAVY, U. S.
Pub. Hyg. Rep. 11, 1934, 100-101.

VIII.- BIBLIOGRAFIA.

5. ARMY, R. I. & NAVY, U. S.
Pub. Hyg. Rep. 11, 1934, 100-101.
6. ARMY, R. I. & NAVY, U. S.
Pub. Hyg. Rep. 11, 1934, 100-101.
7. ARMY, R. I. & NAVY, U. S.
Pub. Hyg. Rep. 11, 1934, 100-101.

B I B L I O G R A F I A

1. ALPERT, N.R.
Regulation of the lactate metabolism.
Helv. med. Acta 35, 335, 1970.
2. ANDERSON, W.J. y HERMAN, R.H.
Treatment of reactive hypoglycemia with
sulfonylureas.
Amer. J. Med. Sc. 1, 261, 1971.
3. ARKY, R.A. y FREINKEL, N.
Alcohol hypoglycemia.
Arch. Int. Med. 114, 501, 1964.
4. AZERARD, E., LUBETZKI, J., DUPREY, J., FRIED-
LER, D.
L'acidose lactique chez les diabetiques.
Press. Med. 77, 47, 1969.
5. AZERARD, E. y LUBETZKI, J.
Le traitement du diabète par la phényl-
éthyl-biguanide.
Sem. Hôp. Paris. 52, 3192, 1966.
6. AZERARD, E., LUBETZKI, J., DUPREY, J., FRIED-
LER, D.
L'acidose lactique chez les diabetiques. A
propos de sept observations.
Press. Med. 77, 1705, 1969.
7. BARKER, S.B. y SUMMERSON, W.H.
The colorimetric determination of lactic
acid in biological material.
J. Biol. Chem. 138, 535, 1941.
8. BARR, D.P., HIMWICH, H.E. y GREEN, R.P.
Studies in the physiology of muscular exer-
cise. III. Changes in acid-base equilibrium
following short periodes of vigorous muscular
exercise.
J. Biol. Chem. 55, 495, 1923.

9. BECKMAN, R.
Über das Verhalten von Biguaniden im Organismus. 5^o Congrès de la Fédération Internationale du Diabète (Toronto).
Excerpta med. 74, 78, 1964.
10. BERAUD, C., DANGOUMAU, J., QUINTON, A., ROY, J.C., BERNARD, M. y TRAISSAC, F.J.
Les problèmes physiopatologiques et thérapeutiques posés par le déséquilibre acido-basique chez les cirrhotiques.
Press. Med. 76, 1405, 1968.
11. BERGEN, S.S. y NORTON, W.S.
Clinical and Metabolic effects of Phenethylbiguanide.
Diabetes, 9, 183, 1960.
12. BERGER, H.
Fatal lactic acidosis during "crash" reducing diet.
New York J. Med. 67, 2258, 1967.
13. BERNIER, C.M., MILLER, M., y SPRINGATE, Ch.S.
Lactic acidosis and phenformin hydrochloride.
J.A.M.A. 184, 43, 1963.
14. BERRY, M.N.
Hyperlactatemia due to hyperventilation: use of CO₂ inhalation.
Ann. New York Acad. Sci. 119, 1153, 1965.
15. BERRY, M.N.
The liver and lactic acidosis.
Proc. Roy. Soc. Med. 60, 1260, 1967.
16. BERRY, M.N. y SCHEUER, R.J.
Splanchnic lactic acid metabolism in hyperventilation, metabolic alkalosis and shock.
Metabolism 16, 537, 1967.

17. BLAIR, E., COWLEY, A. y TAIK, M.K.
Refractory septic shock in man. Role of lactate and pyruvate metabolism and acid-base balance in prognosis.
Amer. Surg. 31, 537, 1965.
18. BLAIR, E., McLAUGHLIN, J.S., COWLEY, R.A. y TAIK, M.K.
Lactacidemia in clinical shock.
Clin. Research. 13, 319, 1965.
19. BOCK, A.V., DILL, D.B. y EDWARD, H.T.
Lactic acid in the blood of resting man.
J. Clin. Invest. 11, 775, 1932.
20. BRAZALES LOPEZ, A., DIAZ CADORNIGA, F.J., GOMEZ ENTERRIA, P., TODOLI, J. y DE LEON, P.
Indicaciones y sistemática de empleo de la fenformina en la diabetes insulino-dependiente.
Rev. Clin. Esp. 123, 341, 1971.
21. BRAZALES LOPEZ, A., DIAZ CADORNIGA, F.J., GOMEZ ENTERRIA, P., TODOLI, J., DE LEON, P., y PASCUAL, C.
Indicaciones y sistemática de tratamiento de la diabetes mellitus con la fenformina.
Rev. Clin. Esp. 123, 443, 1971.
22. BRODER, G. y WEIL, M.H.
Excess lactate: An index of reversibility of shock in human patients.
Science, 143, 1457, 1964.
23. BUSTAMANTE BUSTAMANTE, J. y DE CASTRO DEL POZO, S.
La lactacidemia y la piruvicemia en los transtornos del equilibrio ácido-base.
Rev. Clin. Esp. 119, 31, 1970.
24. BUTTERFIELD, W.J.H., KELSEY-FRY, J. y WHICHELOW, M.J.
The hypoglycemic action of Phenformin.
Lancet, 2, 563, 1961.

25. BUTTERFIELD, W.J.H. y WHICHELOW, M.J.
The hypoglycemic action of phenformin.
Effect of phenformin on glucose metabolism in peripheral tissues.
Diabetes, 11, 282, 1962.
26. BUTTERFIELD, W.J.H.
Métabolisme et action physio-pathologique des biguanides. Journées annuelles de Diabetologie de L'Hôtel-Dieu.
Editions Médicales Flammarion, Paris, 5, 139, 1964.
27. CAIN, S.M.
Effect of $p\text{CO}_2$ on the relation of lactate and excess lactate to O_2 deficit.
Amer. J. Physiol. 214, 1322, 1968.
28. CATTANEO, R., PELOCCHINO, A.M., PRINOTTI, C., BOERO, P. y SAN LORENZO, G.
Modificazioni di alcuni aspetti metabolici (acido piruvico, acido lattico, corpi chetonici, lipidi) nei diabetici in trattamento con solfonamidi ipoglicemizzanti.
Minerva Med. 48, 2339, 1957.
29. CATTANEO, R., PELOCCHINO, A.M., y PRINOTTI, C.
Chetonemia, piruvicemia e lattacidemia in diabetici trattati con sulfa-butil-urea.
Minerva Med. 49, 1500, 1958.
30. CLAUSEN, S.W.
Anhydremic acidosis due to lactic acid.
Amer. J. Dis. Child. 29, 761, 1925.
31. COHN, C.
Sodium d-lactate tolerance as a test of hepatic function.
Arch. Int. Med. 70, 829, 1942.
32. COHEN, Y. y COSTEROUSSE, C.
Etude autoradiographique chez la souris d'un antidiabétique oral, le N-N-diméthylbiguanide marqué au carbone 14.
Thérapie, 16, 109, 1961.

33. CORI, C.F. y CORI, G.T.
Glycogen formation in the liver from d- and l-lactic acid.
J. Biol. Chem. 81, 389, 1929.
34. CRAIG, J.W., MILLER, M., WOODWARD, H. y MERIK, E.
Influence of phenethylbiguanide on lactic, pyruvic and citric acids in diabetic patients.
Diabetes, 9, 186, 1960.
35. CUBBERLEY, P.T., POLSTER, S.A. y SCHULMAN, C.L.
Lactic acidosis and death after the treatment of obesity by fasting.
New Engl. J. Med. 272, 628, 1965.
36. CHAKRABARTI, R., HOCKIN, E.D. y FEARNKY, G.R.
Fibrinolytic effect of metformin in coronary-artery-disease.
Lancet, 2, 265, 1965.
37. DANOWSKI, T.S.
Lactic acidosis in diabetes mellitus.
J.A.M.A. 184, 47, 1963.
38. DAUGHADAY, W.H., LIPICKI, R.J. y RASINSKI, D.C.
Lactic acidosis as a causa of non ketotic acidosis in diabetic patients.
New Engl. J. Med. 267, 1010, 1962.
39. DAVIDSON, M.B., BOZARTH, W.R., CHALLONER, D.T., y GOODNER, C.J.
Phenformin hypoglycemia and lactic acidosis. Report of attempted suicide.
New Engl. J. Med. 275, 886, 1966.
40. DE CASTRO DEL POZO, S. y BUSTAMANTE BUSTAMANTE, J.
La acidosis láctica.
Rev. Clin. Esp: 119, 1, 1970.

41. DEBRY, G., ANZIANI, C., CHERRIER, P. y LAURENT, J.
Etude de la lactacidémie à jeun chez le diabétiques traités par la N-N diméthylbiguanide.
Le Diabète, 12, 239, 1964.
42. DEBRY, G., CHERRIER, P. y LAURENT, J.
La lactacidémie à jeun du diabétique adulte.
Le Diabète, 12, 290, 1964.
43. DEBRY, G., ANZIANI, C., CHERRIER, P., y LAURENT, J.
Lactacidémie à jeun. Lactacidurie diurne et nocturne du diabétique adulte bien équilibré.
Le Diabète, 12, 295, 1964.
44. DEBRY, G., CHERRIER, P. y LAURENT, J.
Etude des perturbations du métabolisme de l'acide lactique au cours du diabète sucré.
Path. Biol. 14, 13, 1966.
45. DEBRY, G., LAURENT, J., CHERRIER, P., y VINIAKER, H.
L'influence des biguanides sur le métabolisme de l'acide lactique chez le diabétique.
Rein. Foie, Maladies de la Nutrition, 9, 161, 1966.
46. DEBRY, G., LAURENT, J. y VINIAKER, H.
Influence of biguanides on the blood lactic acid level of diabetics during the fructose loading test.
Diabetologia, 2, 147, 1966.
47. DEBRY, G., y LAURENT, J.
Acidose lactique et diabète sucré.
Helv. Med. Act. 35, 433, 1970.
48. DEROT, M., ASSAN, N., ROSSELIN, G., REYNIER, G. y TCHOBROUTSKY, G.
L'acidose lactique.
Press. Med. 73, 1269, 1965.

49. DETTWILER, W. y BUTTERFIELD, W.J.H.
Mécanisme d'action de la phénéthyl-
biguanide.
Le Diabète, 12, 229, 1964.
50. DEUIL, R., CREMER, G., y DELOUX, G.
Deux ans de traitement du diabète
sucré par la Phényl-Ethyl-biguanide
retard.
Le Diabète, 5, 278, 1964.
51. DI SALVO, C.
Comportamento della glicemia piruvica-
mia e lattacidemia da carico insulinico
in un grupo di 10 diabetici anziani.
G. Geront. 7, 947, 1959.
52. DOBSON, H.L.
Attempted suicide with phenformin.
Diabetes, 14, 811, 1965.
53. DOSSETOR, J.B., ZBOROWSKI, D., DIXON, H.B. y
PARE, J.A.P.
Hyperlactatemia due to hyperventilation:
use of CO₂ inhalation.
Ann. New York Acad. Sc. 119, 1153, 1965.
54. EDWARD, P. y WEIL, M.H.
Rapid enzymatic measurement of blood lactate
and pyruvate.
Clin. Chem. 13, 314, 1967.
55. EDWARDS, H.T.
Lactic acid in rest and work at high altitude.
Amer. J. Physiol. 116, 367, 1936.
56. EGGLETON, M.G. y EVANS, C.L.
Lactic acid formation and removal with change
of blood reaction.
J. Physiol. 70, 261, 1930.

57. EICHENHOLZ, A. STEWART, J. D. y WICK, F. N.
Primary hypocapnia: a causa of metabolic acidosis.
J. Appl. Physiol. 17, 283, 1962.
58. EICHENHOLZ, A., MULHAUSEN, R. D. y REDLEAF, P. S.
Nature of acid-base disturbance in salicylate intoxication.
Metabolism, 12, 164, 1963.
59. EICHENHOLZ, A.
Symposium: Acid-base balance. Respiratory alkalosis.
Arch. Int. Med. 116, 699, 1965.
60. ELBEL, H.
Blutalkohol
61. ELDRIDGE, F.
Blood lactate and pyruvate in pulmonary insufficiency.
New Engl. J. Med. 274, 878, 1966.
62. ELDRIDGE, F. y SALZER, J.
Effect of respiratory alkalosis on blood lactate and pyruvate in humans.
J. Appl. Physiol. 22, 461, 1966.
63. EWY, G. A., PABICO, R. C., MAHER, J. F., y MINTZ, D. H.
Lactic acidosis associated with phenformin therapy and localized tissue hypoxia. Report of case treated by hemodialysis.
Ann. Int. Med. 59, 878, 1963.
64. FAJANS, S. S., MOORHOUSE, J. A., DOORENBOS, H., LOUIS, L. H., CONN, J. W., y ARBOR, C.
Metabolic effects of phenethylbiguanide in normal subjects and in diabetic patients.
Diabetes, 9, 194, 1960.

65. FAYMON, J.L., STEWART, C.J. y WICK, A.N.
Metabolism of Phenformin.
Appl. Ther. 4, 378, 1962.
66. FELIG, P., OWEN, O.E., WAHREN, J. y CAHILL, G.F. Jr.
Amino acid metabolism during prolonged starvation.
J. Clin. Invest. 48, 584, 1969.
67. FLEMMING-CUTTLER., BONDE-PETERSEN, F. y KJELDSEN, K.
The influence of phenformin on blood lactic acid in normal and diabetic subjects during exercise.
Diabetes, 12, 420, 1963.
68. FRIEDEMANN, T.E. y GRAESER, J.B.
The determination of lactic acid.
J. Biol. Chem. 100, 291, 1933.
69. GAJDOS, A.
Métabolisme des hydrates de carbone au cours des intoxications alcooliques aiguës et chroniques.
Press. Med. 76, 384, 1968.
70. GEERKEN, R.G. y GIBBONS, R.B.
Lactic acidosis associated with iron deficiency anemia.
J.A.M.A. 221, 292, 1972.
71. GERHARD, M.
Biochemical pathways.
Boehringer Manhein. Edit. 1972
72. GIRAL ROJAHN, F.
Productos químicos y farmacéuticos.
Ed. Atlante, vol I, pag 530 y sig. 1946.
73. GLAVIANO, V.V., APEL, A. y DOERSCHINO, J.
Distribution and gradient lactate between blood and heart muscle.
Physiologist, 7, 143, 1964.

74. GOLDMAN, H.I., KARELITZ, S., SEIFTER, E., ACS, H.E. y SCHELL, N.B.
Lactic acid acidosis.
Am. J. Diss. Child. 100, 705, 1960.
75. GONÇALVES, V., WAJCHENBER, B. y SHNAIDER, J.
Mechanism of action of phenethylguanide in normal subjects.
Diabetes, 16, 302, 1967.
76. GOTTLIEB, A., DUBERSTEIN, J. y GELLER, A.
Phenformin acidosis.
New Engl. J. Med. 267, 806, 1962.
77. GREENE, H.L., SCHUBERT, W.K. y HUG, G.
Chronic lactic acidosis of infancy
J. Pediatr. 76, 853, 1970.
78. GREENE, N.M. y TALNER, N.S.
Blood lactate, pyruvate and lactate/pyruvate ratios in congenital heart disease.
New Engl. J. Med. 270, 1331, 1964.
79. GREGOR, G.A.
Phenformin and metabolic acidosis
Lancet, 1, 8, 1972.
80. GUPTA, N.K. y ROBINSON, W.G.
Coupled oxidation-reduction activity of liver alcohol dehydrogenase.
Biochim, Biophys Acta, 118, 431, 1966.
81. GUTTLER, F., PETERSON, F.B. y KJELDSEN, K.
The influence of phenformin on blood lactic acid in normal and diabetic subjects during exercise.
Diabetes, 12, 420, 1963.
82. GUYTON, A.C.
Tratado de Fisiología Médica.
Edit. Interamericana, S.A. pag 907 y sig.
1967.

83. HAWWORTH, J.C., FORD, J.D. y YOUNOSZAI, M.K.
Familial chronic acidosis due to an error in Lactate and Pyruvate metabolism.
Canad. Med. Ass. J. 97, 773, 1967.
84. HAYAT, J.C., FARGE, B. y LABAUME, P.
Hyperlactatémie.
N. Press. Med. 2, 1111, 1973.
85. HAYAT, J.C.
Hyperlactatémie. Signification physiopathologique.
N. Press. Med. 2, 1143, 1973.
86. HIMWICH, H.E., KOSKOFF, Y.D., y NAHUM, L.H.
Studies in carbohydrate metabolism: I. A glucose lactic acid cycle involving muscle and liver.
Proc. Soc. Exp. Biol. and Med. 25, 347, 1927.
87. HIMWICH, H.E., KOSKOFF, Y.D. y NAHUM, L.H.
Studies in carbohydrate metabolism: I. A glucose lactic acid cycle involving muscle and liver.
J. Biol. Chem. 85, 571, 1930.
88. HIMWICH, H.E., NAHUM, L.H., RAKIETEN, N. FAZIKAS, J.F., DUBOIS, D. y GILDEA, E.F.
The metabolism of alcohol.
J.A.M.A. 100, 651, 1933.
89. HOCELLA, N.J. y WEINHOUSE, S.
Automated lactic acid determination in serum and tissue extracts.
Ann. Biochem 10, 304, 1965.
90. HOHORST, H.J. y BERGMAYER, H.V.
Methods of enzymatic analysis.
Verlag, Chemie Weinheim. 1ª ed. pag 622
1962.

91. HOHORST, H.J., ARESE, P., BARTELS, H., STRATMANN, D. y TALKE, H.
L(+) lactic acid and the steady state of cellular red/ox-systems.
Ann. New York Acad. Scien. 119, 851, 1965.
92. HUCKABEE, W.E.
Relationships of pyruvate and lactate during anaerobic metabolism. I. Effects of infusion of pyruvate of glucose and of hyperventilation.
J. Clin. Invest. 37, 244, 1958,
93. HUCKABEE, W.E.
Relationships of pyruvate and lactate during anaerobic metabolism. II. Exercise and formation of O₂ debt.
J. Clin. Invest. 37, 255, 1958.
94. HUCKABEE, W.E.
Relationships of pyruvate and lactate during anaerobic metabolism. III. Effect of breathing low-oxygen gases.
J. Clin. Invest. 37, 264, 1958.
95. HUCKABEE, W.E.
Relationships of pyruvate and lactate during anaerobic metabolism. IV. Local tissue components of total body O₂-debt.
Am. J. Physiol. 196, 253, 1959.
96. HUCKABEE, W.E.
Control of concentration gradients of pyruvate and lactate across cell membranes in blood.
J. Appl. Physiol. 9, 163, 1959.
97. HUCKABEE, W.E.
Abnormal resting blood lactate: I. The significance of hyperlactacidemia in hospitalized patients.
Am. J. Med. 30, 833, 1961.

98. HUCKABEE, W.E.
Abnormal resting blood lactate: II.
Lactic acidosis.
Am. J. Med. 30, 840, 1961.
99. HUCKABEE, W.E.
Lactic acidosis
Am. J. Cardiol. 12, 633, 1963.
100. HUCKABEE, W.E.
Metabolic consequences of chronic
hypoxia.
Ann. New York Acad. Sc. 121, 723,
1965.
101. HUCKABEE, W.E.
Hyperlactatemia
Helv. Med. Acta. 35, 363, 1970.
102. ISRAELS, S.
Chronic acidosis due to an error in
lactate and pyruvate metabolism. Re-
port two cases.
Pediatrics, 34, 346, 1964.
103. ISSELBACHER, J.K., GREENBERGER, J. y
NORTON, J.
Metabolic effects of alcohol on the
liver.
New Engl. J. Med. 270, 351, 1964.
104. JOHNSON, H.K. y WATERHOUSE, Ch.
Relations of alcohol and hyperlacte-
mia in diabetic subjects treated
with phenformin.
Am. J. Med. 45, 98, 1968.
105. JOHNSON, H.K., y WATERHOUSE, Ch.
Lactic acidosis and phenformin.
Report of two successfully treated
patients.
Arch. Int. Med. 122, 367, 1968.

106. KARLSON, P.
Manual de Bioquímica
Ed. Marin, S.A. pag 10 y sig. 1969.
107. KLEIN, D.
The effects of administration of
glucose and insulin on blood pyru-
vate and lactate in diabetes mellitus,
J. Biol. Chem. 143, 45, 1942.
108. KREBS, H.A.
The redox state of nicotinamide adeni-
ne dinucleotide in the cytoplasm and
mitochondria of rat liver. Advances
in Enzyme Regulation (Weber G. ed).
London, Pergamon, Press. 409, 1967.
109. LACHER, J. y LASAGNA, L.
Phenformin and lactic acidosis.
Clin. Pharmacol. Ther. 7, 477, 1966.
110. LAUDAHN, G.
Fermentaktivitäten und konzentration
von stoffwechszwischenprodukten im
blut bei leber- und herzkrankheiten.
Klins. Wschr. 37, 850, 1959.
111. LEHNINGER, A.L.
Bioquímica.
Ed. Omega, S.A. pag 345-346, 1972.
112. LIEBER, C.S., GEORGE, W.S. y STEIN, S.W.
Effect of ethanol on plasma free fatty
acids in man.
Clin. Res. 8, 242, 1960.
113. LIEBER, C.S.
New pathway of ethanol metabolism in
the liver.
Gastroenterology, 59, 930, 1970.

114. LISBOA, P.E., CASTEL-BRANCO, N. y
MARQUES, N.M.
Anorexia for alcohol: side-effect of
phenethylbiguanide.
Lancet, 1, 678, 1961.
115. LOOMIS, M.E.
An enzymatic fluorometric method
for the determination of lactic
acid in serum.
J. Lab. Clin. Med. 57, 966, 1961.
116. LUNDQUIST, F., TYGSTRUP, N., MELLEM-
GAARD, K. y MUNCK-PETERSEN, S.
Ethanol metabolism and production
of free acetate in the human liver.
J. Clin. Invest. 41, 955, 1962.
117. MCGREGOR, G.A., POOLE-WILSON, P.A. y
JONES, N.F.
Phenformin and metabolic acidosis.
Lancet, 8, 69, 1972.
118. McLEAN, L.D., MULLIGAN, W.G., McLEAN,
A.P.H. y DUFF, J.H.
Patterns of septic shock in man. A
detailed study of 56 patients.
Ann. Sur. 166, 543, 1967.
119. McLEOD, J.J.R.
The concentration of lactic acid in
the blood in anaemia and shock.
Am. J. Physiol. 55, 184, 1921.
120. MADISON, L.L. y UNGER, R.H.
Effect of phenformin on peripheral
glucose utilization in human dia-
betic and non diabetic.
Diabetes, 9, 3202, 1960.
121. MAILLO, A.
Las biguanidas. Mecanismo de acción
e indicaciones.
Bol. Pat. Med. 7, 18, 1967.

122. MAHLER, H.R. y CORDES, E.H.
Química biológica.
Ed. Omega, S.A. pag. 433 y sig.
1971.
123. MARBACH, E.P. y WEIL, M.H.
Rapid enzymatic measurement of
blood lactate and pyruvate.
Clin. Chem. 13, 315, 1967.
124. MARGARIA, R.
Lactic acid and muscle.
Helv. Med. Act. 35, 323, 1970.
125. MARLIS, E.B., AOKI, T.T. y TOEWS, C.J.
Amino acid metabolism in lactic
acidosis.
Am. J. Med. 52, 474, 1972.
126. MARTINI, P.
Über kasuistik und statistik in
medizin.
Klin. Wschr. 39, 1, 1961.
127. MENGIS, C.L.
Lactic acid acidemia and phenformin.
Rocky Mountain Med. J. 61, 39, 1964.
128. MEYER, F., YPAKTCHI, M., y CLAUSER, H.
Données nouvelles sur le mécanisme
d'action des biguanides hypoglicé-
miants.
Ed. Flammarion. Paris. pag. 341, 1967.
129. MEZEY, E. y TOBON, F.
Rates of ethanol clearance and activities
of the ethanol-oxidizing enzymes in
chronic alcoholic patients.
Gastroenterology, 61, 707, 1971.
130. MICHAEL, N., BERRY, N. y SCHEUER, J.
Splanchnic lactic acid metabolism
in hyperventilation, metabolic
alkalosis and shock.
Metabolism, 16, 537, 1967.

131. MINOT, A.S., DODD, K. y SAUNDERS, J.M.
The acidosis of guanidine intoxication.
J. Clin. Invest. 13, 917, 1934.
132. MUÑOZ TUERO, VILLALAIN BLANCO, y RAMOS ALMAZAN.
Ingreso, distribución y eliminación del etanol. Metabolismo y curvas de alcoholèmia. Conclusiones prácticas.
Arch. Fac. Med. Madrid. 22, 319, 1972.
133. OLIVA, P.B.
Lactic acidosis.
Am. J. Med. 48, 209, 1970.
134. OLSON, G.F.
Optimal conditions for the enzymatic determination of L-lactic acid.
Clin. Chem. 8, 1, 1962.
135. OLSON, R.E.
Excess lactate and Anaerobiosis.
Ann. Int. Med. 59, 960, 1963.
136. PASTOR, J., GRIMAUD, Ch., HEUILLET, G., HALBWACHS, C. y ARDISSON, J.L.
La lactacidémie chez l'insuffisant respiratoire au repos.
Press. Med. 74, 1671, 1966.
137. PATEL, D.P. y STOWERS, J.M.
Phenformin in weight reduction of obese diabetic.
Lancet, 2, 282, 1964.
138. PAYNE, J.R.
Clinically severe lactic acidosis with coma.
Calif. Med. 105, 281, 1966.

139. PERETZ, D.I., MCGREGOR, M. y DOSSETOR, J.B.
Lacticacidosis: A clinically significant aspect of shock.
Canad. Med. Ass. J. 90, 673, 1964.
140. PERETZ, D.I., SCOTT, H.M., DUFF, J., DOSSETOR, J.B., McLEAN, L.D. y MCGREGOR, M.
The significance of lactacidemia in the shock syndrome.
Ann. Ny. Acad. Sc. 119, 1133, 1965.
141. PERRET, C.L., HOPF, M.A. y FREI, J.
Spontaneous lactic acidosis.
Helv. Med. Act. 33, 16, 1966.
142. PERRET, C.L., ENRICO, J.F., PAPPALARDO, G., GRANDJEAN, Th., y PLATZOUKAS, G.
Le rôle de la nécrose hépatique dans la patogénese de l'acidose lactique spontanée.
Schw. Med. Wschr. 97, 666, 1967.
143. PERRET, C.L.
L'acidose lactique. Actualités de Physiology pathologique.
Masson et Cie. ed. Paris, 1970.
144. PERRET, C.L., POLI, S. y ENRICO, J.F.
Lactic acidosis and liver damage.
Helv. Med. Act. 35, 377, 1970.
145. PERRET, C.L., ENRICO, J.F. y POLI, S.
Hyperlactatémie et insuffisance circulatoire aiguë.
Ed. Flammarion. Paris, 1971.
146. PFLEIDERER, G. y DOSE, K.
Eine enzymatische Bestimmung der L(+)-Milchsaure mit Milchsäuredehydrase.
Biochem, 326, 436, 1955.

147. PHILIPPSON, E.A. y SPROULE, B.J.
The clinical significance of elevated blood lactate.
Canad. Med. Ass. J. 92, 1334, 1965.
148. PIÑON SELLES, F., y GUDIN HERRERO, J.
Acidosis láctica de rápida evolución en diabético tratado con fenformina.
Rev. Clin. Esp. 128, 535, 1972,
149. PLAUCHU, M. y PIQUET, C.
D.B.T. retardo en el tratamiento de la diabetes del adulto.
J. Med. Lyon, 1096, 1958.
150. POCIDALO, J.J.
Les hyperlactatémies.
Ed. Flammarion. Paris. 1971.
151. POLOSA, P. y DI SALVO, C.
Comportamento della glicemia, piruvicemia e lattacidemia da carico sulfalureico per os in 34 diabetici.
G. Geront. 7, 988, 1959.
152. POMERANZE, J.
A new oral hypoglycemic drug.
New York State. J. Med. 58, 3824, 1958.
153. POYART, C.F., BURSAUX, C.D. y FREMINET, A.
Signification biochimique de l'acide lactique.
Ed. Flammarion. Paris, 1971.
154. PROCTOR, D.W. y STOWERS, J.M.
Fatal lactic acidosis after and overdosage of phenformin.

155. ROJAS HIDALGO, E.
Las biguanidas en el tratamiento oral de la diabetes mellitus.
Rev. Clin. Esp. 110, 69, 1968.
156. ROMANI, J.D.
Le mode d'action des sulfamides hypoglicémiantes.
Sem. Hôp. Paris. 44, 308, 1968.
157. ROMANI, J.D.
Etude comparative des traitements oraux du diabète.
Sem. Hôp. Paris. 45, 1768, 1969.
158. ROSENBERG, J.C. y RUSH, B.F.
An enzymatic-spectrophotometric determination of pyruvic and lactic acid in blood.
Clin. Chem. 12, 299, 1966.
159. RUBIN, E. y LIEBER, Ch.S.
Alcohol-induced hepatic injury in non-alcoholic volunteers.
New Engl. J. Med. 278, 369, 1968.
160. SAVORY, J. y KAPLAN, A.
A gas chromatographic method for the determination of lactic acid in blood.
Clin. Chem. 12, 559, 1966.
161. SCHEERER, P.P., PIERRE, R.V., SCHWARTZ, D.L., y LINMAN, J.W.
Reed-Sternberg cell leukemia and lactic acidosis.
New Engl. J. Med. 270, 274, 1964.
162. SCHEUER, J. y BERRY, M.N.
The role of the liver in lactic acidosis.
Clin. Res. 13, 538, 1965.

163. SCHON, R.
A simple and sensitive enzymic method for determination of L(+)-lactic acid.
Ann. Biochem. 12, 413, 1965.
164. SCHULLER, E.
L'acidose lactique.
Press. Med. 71, 2635, 1963.
165. SCHULLER, E.
Jeûne: acidose lactique et mort.
Press. Med. 74, 1625, 1966.
166. SCHULLER PEREZ, A., TONI STARLING, P.J., MARTINEZ FERNANDEZ, A., DE BENITO NAVARRO, V., y PEREZ SOTELO, R.
Lactacidemia y piruvicemia en varios procesos patológicos.
Hosp. Gen. 5, 645, 1965.
167. SCHWARTZ, W.B. y WATERS, W.C.
Lactate versus Bicarbonate.
Am. J. Med. 32, 831, 1962.
168. SHERPARDSON, C.R., TERENCE, G., CHRISTOPHER, T.G. y MILLER, M.
The effect of phen-ethylbiguanide on blood lactate levels following exercise.
J. Lab. Clin. Med. 60, 1018, 1962.
169. SOFFER, L.J., DANTES, D.A. y SOBOTKA, H.
Utilization of intravenously injected sodium d-lactate as a test of hepatic function.
Arch. Int. Med. 62, 918, 1938.
170. SPROULE, B.J.
Acute pulmonary Hypertension in idiopathic lactic acidosis.
Canad. Med. Ass. J. 94, 141, 1966.

171. STEINER, D.F. y WILLIAMS, R.H.
The effects of biguanide compounds upon respiratory enzymes.
Clin. Research. 6, 55, 1958.
172. STEINER, D.F. y WILLIAMS, R.H.
Actions of phenethyldiguanide and related compounds.
Diabetes, 8, 154, 1959.
173. STERNE, J.
Du nouveau dans les antidiabetiques
le N-N-dimethyl-diguanidine.
Maroc Med. 36, 1295, 1957.
174. STERNE, J.
Mécanisme d'action des biguanides antidiabétiques.
Press. Med. 72, 17, 1964.
175. STERNE, J.
The present state of knowledge on the mode of action of the antidiabetic Biguanides.
Metabolism, 13, 791, 1964.
176. SUSSMAN, K.E.
Effect of insulin on pyruvic lactic acid metabolism. 5^e Congrès de la Fédération Internationale du Diabète.
Toronto.
Excerpta Med. (Amst), 74, 56, 1964.
177. SUSSMAN, K.E., ALFREY, A., KIRSCH, W.M., ZWEIG, P., FELIG, P. y MESSNER, F.
Chronic lactic acidosis in an adult. A new syndrome associated with an altered redox state of certain NAD/NADH coupled reactions.
Am. J. Méd. 48, 104, 1970.
178. TORRES GONZALEZ, C.
Tratado de Química orgánica.
Ed. Saeta, pag 610 y sig., vol I, 3^a ed. 1958.

179. TRANQUADA, R.E., KLEEMAN, Ch. y BROWN, J.
Some effects of phenethylbiguanide on human hepatic metabolism as measured by hepatic vein catheterization.
Diabetes, 9, 207, 1960.
180. TRANQUADA, R.E., BERNSTEIN, S. y MARTIN, M.E.
Irreversible lactic acidosis associated with Phenformin therapy. Report of three cases.
J.A.M.A. 184, 37, 1963.
181. TRANQUADA, R.E.
Lactic acidosis.
Calif. Med. J. 101, 450, 1964.
182. TRANQUADA, R.E., BERNSTEIN, S. y GRANT, W.J.
Intravenous Methylene Blue in the Therapy of lactic acidosis.
Arch. Int. Med. 114, 13, 1964.
183. TRANQUADA, R.E., GRANT, W.J. y PETERSON, Ch.R.
Lactic acidosis.
Arch. Int. Med. 117, 192, 1966.
184. TURRELL, E.S. y ROBINSON, S.
The acid-base equilibrium of the blood in exercise.
Am. J. Physiol. 137, 742, 1942.
185. TYBERGHEIN, J.M. y WILLIAMS, R.H.
Metabolic effects of phenethylbiguanide, a new hypoglycemic compound.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 96, 29, 1957.

186. UNGAR,G., FREEDMAN,L., y SHAPIRO,S.L.
Pharmacological studies of a new oral hypoglycemic drug.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 95, 190, 1957.
187. UNGAR,G., PSYCHOYOS,S. y HALL,H.A.
Action of Phenethylbiguanide a hypoglycemic agent, on tricarboxylic acid cycle.
Metabolism, 9, 36, 1960.
188. VAGUE,Ph.
Effet d'une dose unique de metformine sur la tolérance au glucose des sujets normaux ou obèses.
Le Diabète, 18, 35, 1970.
189. VIDELA,L. y ISRAEL,Y.
Factors that modify the metabolism of ethanol in rat liver and adaptive changes produced by its chronic administration..
Biochem. J. 118, 275, 1970.
190. WALKER,R.S. y LINTON,A.L.
Phenethylbiguanide: dangerous side-effect.
Brit. med. J. 2, 1005, 1959.
191. WALKER,R.S. y HANNAH,R.
Experiences with phenformin: A two year study.
Diabetes, 10, 275, 1961.
192. WALKER,R.S.
Lactic acidosis through medicaments.
Helv. Med. Act. 35, 448, 1970.
193. WATERS,W.C., HALL,J.D. y SCHWARTZ,W.B.
Spontaneous Lactic Acidosis: The nature of the Acid-base disturbance and considerations in Diagnosis and Management.
Am. J. Med. 35, 781, 1963.

194. WELLER, Ch.
Phenformin in weight reduction of obese diabetics.
Lancet, 53, 7735, 1965.
195. WICK, A.N., LARSON, E.R, y SERIF, G.S.
A site of action of phenethylbiguanide, a hypoglycemic compound.
J. Biol. Chem. 233, 296, 1958.
196. WICK, A.N., STEWART, C.J. y SERIF, G.S.
Tissue distribution of C₁₄ labeled beta-phenethylbiguanide.
Diabetes, 9, 163, 1960.
197. WICK, A.N., BOLINGER, R., CLARKE, D.W.
KRUGER, T.D., SHAPIRO, S., UNGAR, G.,
y VOLK, B.W.
Laboratory studies with phenformin
(panel discussion).
Diabetes, 9, 178, 1960.
198. WICK, A.N., WALTON, G., DRURY, D.R. y
COPP, E.F.F.
Metabolism of B-phenethyl 2,4, C₁₄
biguanide.
Biol. Pharm. suppl. 12, 83, 1963.
199. WILLIAMS, R.H., TYBERGHEIN, J.M.,
HYDE, P.M. y NIELSEN, R.L.
Studies related to the hypoglycemic
action of phenethylbiguanide.
Metabolism, 6, 311, 1957.
200. WILLIAMS, R.H. y STEINER, D.F.
Summarizations of studies relative
to mechanism of phenethylbiguanide
hypoglycemia.
Metabolism, 8, 548, 1959.
201. WILLIAMS, R.H. y STEINER, D.F.
Actions of phenethyl-guanide
and related compounds.
Diabetes, (Edit.), 2554, 1959.

202. YOUNG, J.M. y ARMANINO, L.P.
Lactic acidosis and phenformin
intoxication.
Calif. Med. 103, 198, 1965.
203. ZBOROWSKA-SLUIS, D.T. y DOSSETOR, J.B.
Hyperlactatemia of hyperventilation.
J. Appl. Physiol. 22, 746, 1967.
204. ZUPPINGER, K.P., PAPENBERG, J., SCHURCH,
P., WARTBURG, J.P., COLOMBO, J.P. y
ROSSI, E.
Vermehrte Alkoholoxydation bei der
Glykogenose Typ I.
Schw. med. Wschr. 97, 1110, 1967.
205. ZUPPINGER, K.P. y ROSSI, E.
Metabolic studies in liver glycogen
disease with special reference to
lactate metabolism.
Helv. Med. Act. 35, 406, 1970.
-