

(*) TOXICIDAD DE LAS GRANDES DOSIS DE VITAMINA C Y DE SU ASOCIACION CON LAS SALES CALCICAS

por el

Dr. Manuel de Armijo Valenzuela

Profesor Auxiliar de Farmacología

MUCHAS de las manifestaciones carenciales, o simplemente de hipovitaminosis C, y ciertos cuadros clínicos de deficiencias cálcicas, tienen entre sí íntimas relaciones, como ponen en evidencia los síndromes hemorragíparos, las alteraciones en los sistemas óseos y dentarios, estados alérgicos, etcétera.

Ambas sustancias no sólo obran por adición de sus efectos, sino que se refuerzan mutuamente, puesto que la mayoría de las veces obran por mecanismos diferentes.

En efecto: para que la coagulación sanguínea tenga lugar se precisan, entre otros factores, en cuya descripción no vamos a detenernos, la coexistencia de la vitamina C y del calcio, pues mientras aquélla aumenta la resistencia capilar, actúa sobre los trombocitos (VELÁZQUEZ) y aumenta la actividad de la trombina (KÜHNAU), el calcio es factor primordial en el pro- que por esto debamos entender que la propia vitamina C actúe- ceso de la coagulación (SCHEURING, FUCHS, WÖHLISCH), sin directamente sobre el calcio, pues *la calcemia no se modifica por la administración o carencia de ácido ascórbico*, si bien ABRAHAM CANTAROW señala que el metabolismo del calcio puede ser influído, entre otras causas, por la vitamina C. Para SCHWENKENBECHER es indudable que de su asociación pueden obtenerse beneficios.

Por otra parte, tanto el calcio como la vitamina C inter- vienen en el proceso de impermeabilización celular (HANDOVSKY), ejercen acción moderadora de los procesos inflamato-

(*) Trabajo publicado asimismo por nuestros colegas "Farmacología. Actl."

rios (WEDEN), dificultan las alteraciones producidas por toxinas (GONZÁLEZ RODRÍGUEZ); están dotadas de poder antianafláctico, atenuando las manifestaciones hiperérgicas (HOCIIWALD, ROMANO, JIMENEZ VARGAS, SANTOS RUIZ, SEVERI, BERGAMINI, DIEHL y BERGER), quizá motivadas por variaciones en la permeabilidad vascular, en la relación calciopotasio, en modificaciones vegetativas, etc.; intervienen en el normal desarrollo y mantenimiento de los sistemas óseos y dentarios (EULER, HÖJER, WESTIN, MOURIQUAND, DAUVERGUE, WULFING, HACHENBURG, HANCKE, etc.); han sido utilizados con éxito en el tratamiento de ciertas formas de tuberculosis, etc., etcétera.

Estos hechos son de tener en cuenta por su gran interés terapéutico, y aconsejan la asociación de ambas sustancias; pero además existen ciertos fundamentos biológicos, tales como el aducido por RODOLFO PFEIFFER, que ha podido comprobar que en condiciones normales el contenido en vitamina C del germen de vicia faba aumenta durante los dos primeros días de su cultivo, para luego permanecer constante; pero si faltan los iones calcio, esta subida no tiene lugar.

Todo ello ha impulsado a los clínicos a simultaneear el uso de la vitamina C y el calcio por vía endovenosa, y ante la preponderancia adquirida por esta asociación y teniendo en cuenta que la administración tanto de una como de otra sustancia determinan a veces cuadros de intolerancia en individuos predispuestos (IDOIPE, ZARAGOZANO, etc.), nos ha parecido de interés y actualidad el estudiar las modificaciones que sobre sus respectivas toxicidades puede ejercer la unión de ambos fármacos.

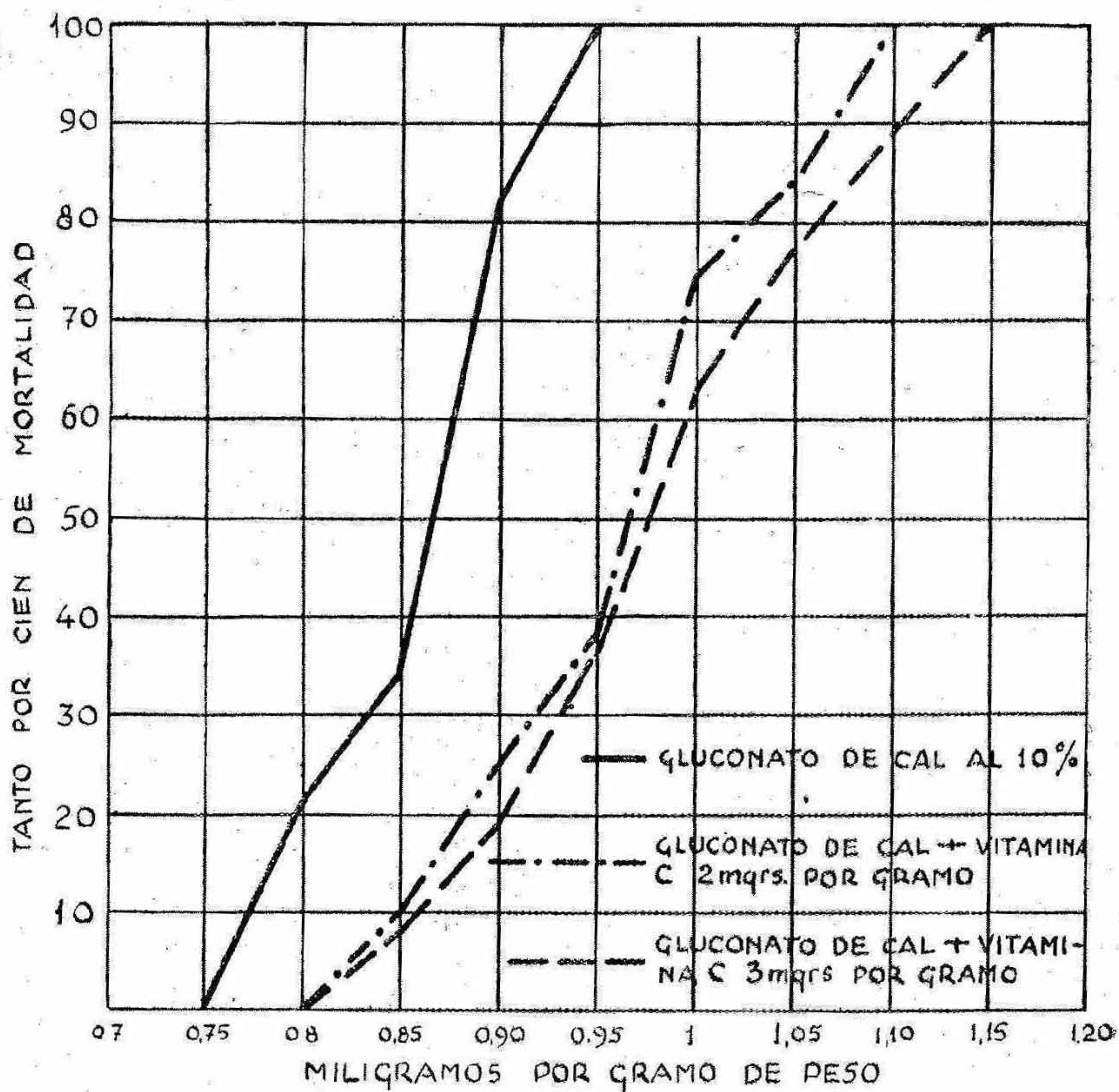
Para el estudio de los resultados de la administración a grandes dosis de cada uno de estos preparados, nos hemos valido como animal de experimentación del ratón albino de 16 a 22 gramos de peso, y agrupados en lotes para facilitar la experimentación. A todos ellos inyectamos el producto a ensayar por vía endovenosa.

Hemos podido recoger los siguientes datos:

Por esta vía, dosis de hasta 3 miligramos por gramo de

peso, de ácido ascórbico preparado al 10 por 100 y un pH de 5,3, no producen más alteración que disnea, rápidamente pasajera, viviendo la totalidad de los animales inyectados; con 3,25 miligramos por gramo de peso, se acentúan las alteraciones res-

TOXICIDAD DEL GLUCONATO CALCICO Y SU ASOCIACION CON LA VITAMINA C



Gráfica 1.a

piratorias e incluso quedan inmovilizados durante un plazo de unos dos minutos, al cabo del cual se reponen un 68 por 100 de los animales, muriendo los restantes; si la dosis inyectada se eleva a 3,5 miligramos, la mortalidad asciende hasta el 46 por 100, y con 3,75 miligramos por gramo de peso, las mani-

festaciones disneicas se acentúan, el animal cae de lado después de un corto período de excitación y muere rápidamente, sucediendo lo mismo cuando se utilizan dosis mayores. Es de señalar que todos los animales que soportan la fase tóxica aguda que sigue inmediatamente a la inyección, no experimentan ningún trastorno tardío.

Seguidamente estudiamos las variaciones que estos valores sufren por la asociación de sales cálcicas, eligiendo para nuestros ensayos el gluconato de cal al 10 por 100. En estas condiciones, encontramos que el gluconato cálcico, expresado en miligramos de sustancia, cuando se asocia a partes iguales con la vitamina C, la dosis mínima mortal de ésta se reduce a 1,25 miligramos por gramo de peso; con 1 miligramo mueren el 71 por 100, siendo la dosis de 0,75 miligramos, y las inferiores, carentes de poder tóxico mortal.

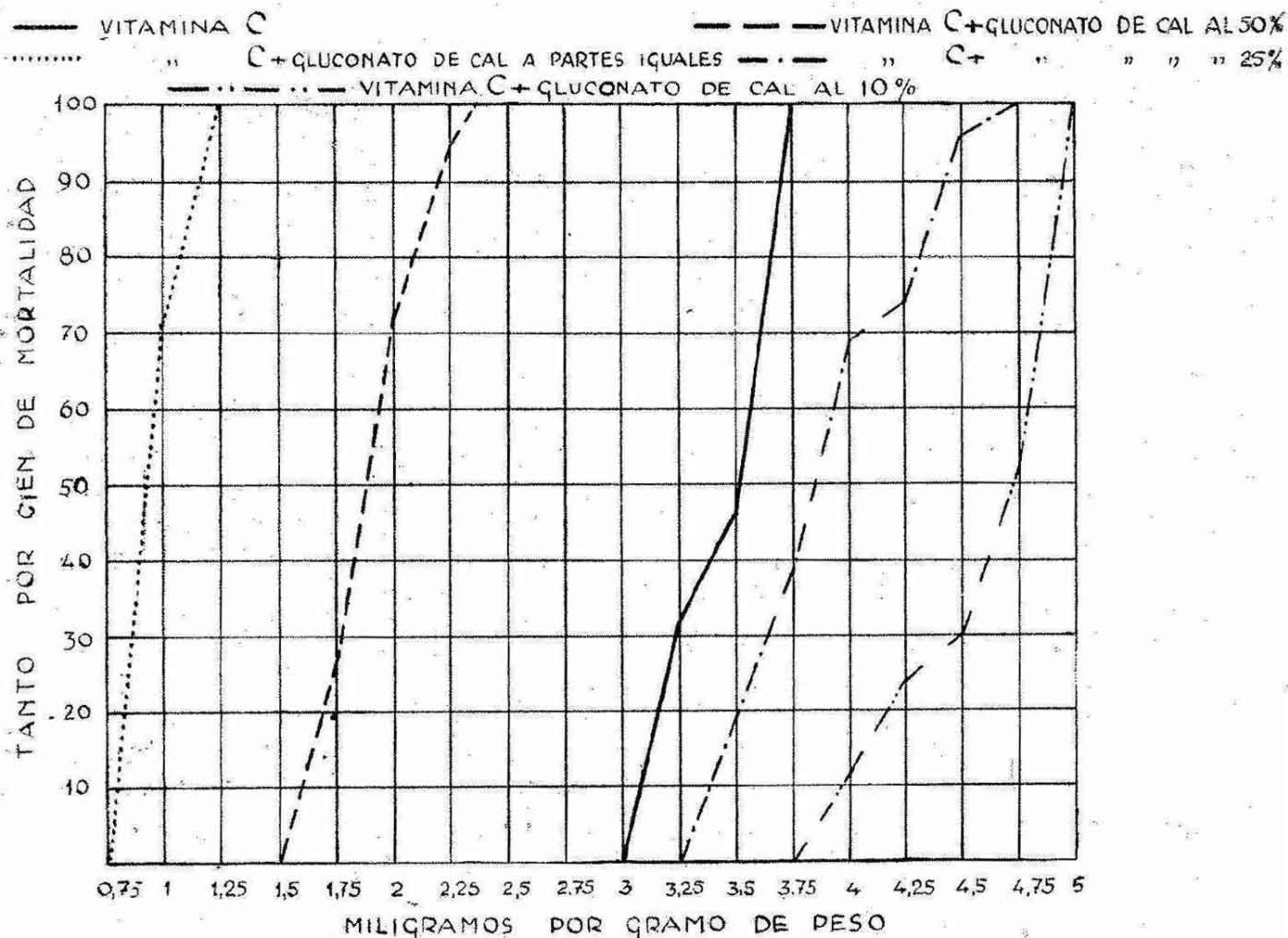
Asociando el gluconato en proporción del 50 por 100 en peso, la dosis tóxica mortal de vitamina C, en este caso, es de 2,5 miligramos por gramo de animal; con 2,25 miligramos mueren un 95 por 100 de los ratones inyectados; con 2 miligramos, el 72 por 100; con 1,75 miligramos, el 26 por 100, y con 1,5 miligramos, sobreviven todos los tratados.

Añadiendo la sal cálcica a razón del 25 por 100 con relación a la vitamina C, encontramos que la dosis mínima mortal de ácido ascórbico aumenta en lugar de disminuir, situándose, aproximadamente, entre 4,5 y 4,75 miligramos por gramo de peso de ratón; 4,25 miligramos alcanzan un 74 por 100 de mortalidad; 4 miligramos, el 69 por 100; 3,75 miligramos, el 39 por 100; decreciendo paulatinamente hasta 3,25 miligramos, en que no muere ningún animal.

Finalmente, haciendo una asociación del 10 por 100 del gluconato cálcico con relación a la vitamina, obtenemos resultados similares a los que acabamos de señalar. En efecto: la dosis tóxica mortal de vitamina C alcanza los 5 y a veces los 5,25 miligramos; con 4,75 miligramos mueren un 52 por 100, con 4,5 miligramos un 30 por 100, con 4,25 miligramos un 24 por 100 y con 4 miligramos el 12 por 100, soportándose perfectamente las dosis inferiores (gráfica 1.^a).

Hemos repetido estas mismas experiencias utilizando el cloruro cálcico al 5 y 10 por 1.000, recurriendo a estas diluciones porque más concentrado es peor tolerado por los ratones y, además, porque ofrece dificultades al operar con los peque-

TOXICIDAD DE LA VITAMINA C Y SU ASOCIACION CON GLUCONATO CALCICO



Gráfica 2.a

ños volúmenes que en otro caso había que inyectar. Los datos recogidos son los siguientes:

Practicando la asociación a partes iguales en peso de vitamina C y cloruro de calcio, la dosis tóxica mortal de aquélla se encuentra en 0,3 miligramos por gramo de peso; con 0,25 miligramos mueren un 78 por 100, con 0,10 miligramos sobreviven todos los animales.

Cuando la proporción de la mezcla es del 50 por 100, la do-

sis mortal de vitamina C se encuentra en 0,6 miligramos por gramo de peso; con 0,5 miligramos sobreviven solamente un 79 por 100, con 0,25 miligramos mueren un 19 por 100 y con 0,10 miligramos no muere ninguno.

Asociando el cloruro cálcico a razón del 25 por 100 de vitamina C, encontramos que la dosis mortal es de 1,25 miligramos por gramo de peso, con 1 miligramo mueren un 34 por 100 y con 0,75 miligramos sobreviven el 95 por 100, no muriendo ninguno con dosis inferiores.

Haciendo la mezcla al 10 por 100 encontramos que la dosis tóxica de vitamina se encuentra, próximamente, en los 3 miligramos por gramo de peso; con 2,75 miligramos mueren un 38 por 100 y con 2,5 miligramos sobreviven el 95 por 100.

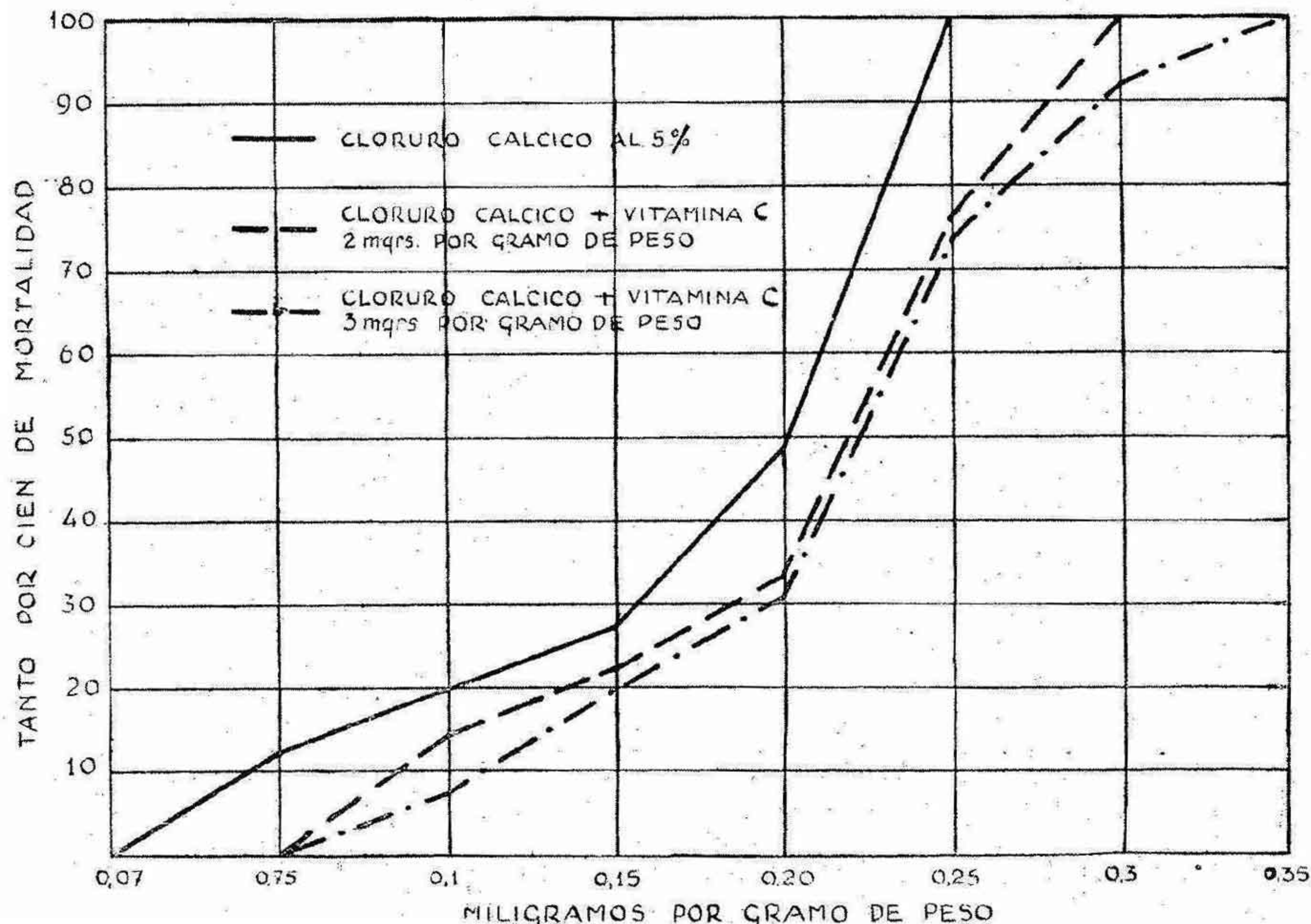
Haciendo uso de esta asociación en la proporción del 1 por 100, encontramos aumentada la tolerancia a la vitamina. En efecto: en estas condiciones la dosis mortal de vitamina C se remonta a 5 miligramos por gramo de peso; con 4,75 miligramos mueren un 59 por 100, con 4,5 miligramos el 33 por 100, con 4,25 miligramos sobreviven el 75 por 100, con 4 miligramos mueren solamente el 11 por 100 y con 3,75 miligramos no muere ninguno (gráfica 2.^a).

Dado que estas diferencias sólo pueden ser atribuídas a la asociación de vitamina C con las sales cálcicas, hemos creído de interés el determinar la acción tóxica mortal del gluconato y cloruro de calcio. En nuestras condiciones de experimentación encontramos que para el gluconato la dosis mortal oscila entre 0,9 y 0,95 miligramos por gramo de peso; con 0,9 miligramos mueren un 82 por 100 de los animales inyectados, con 0,85 miligramos un 34 por 100, con 0,8 miligramos el 21 por 100 y con 0,75 miligramos por gramo de peso sobreviven todos los ratones tratados. Estos valores experimentan variaciones cuando se utilizan soluciones de diferente concentración a las anteriormente señaladas.

Además de la simple observación de estos datos, se deduce que la asociación con vitamina C aumenta la tolerancia para el gluconato; pero para hacer más patente este hecho hemos inyectado varios lotes de ratones con dosis progresivamente cre-

cientes de gluconato, a las que añadíamos una cantidad fija de vitamina por gramo de peso. Cuando esta cantidad es precisamente 2 miligramos, encontramos que los ratones toleran perfectamente hasta 0,8 miligramos de gluconato por gramo de peso; con 0,85 miligramos mueren el 10 por 100, con 0,9 mi-

TOXICIDAD DEL CLORURO CALCICO Y SU ASOCIACION CON LA VITAMINA C



Gráfica 3.a

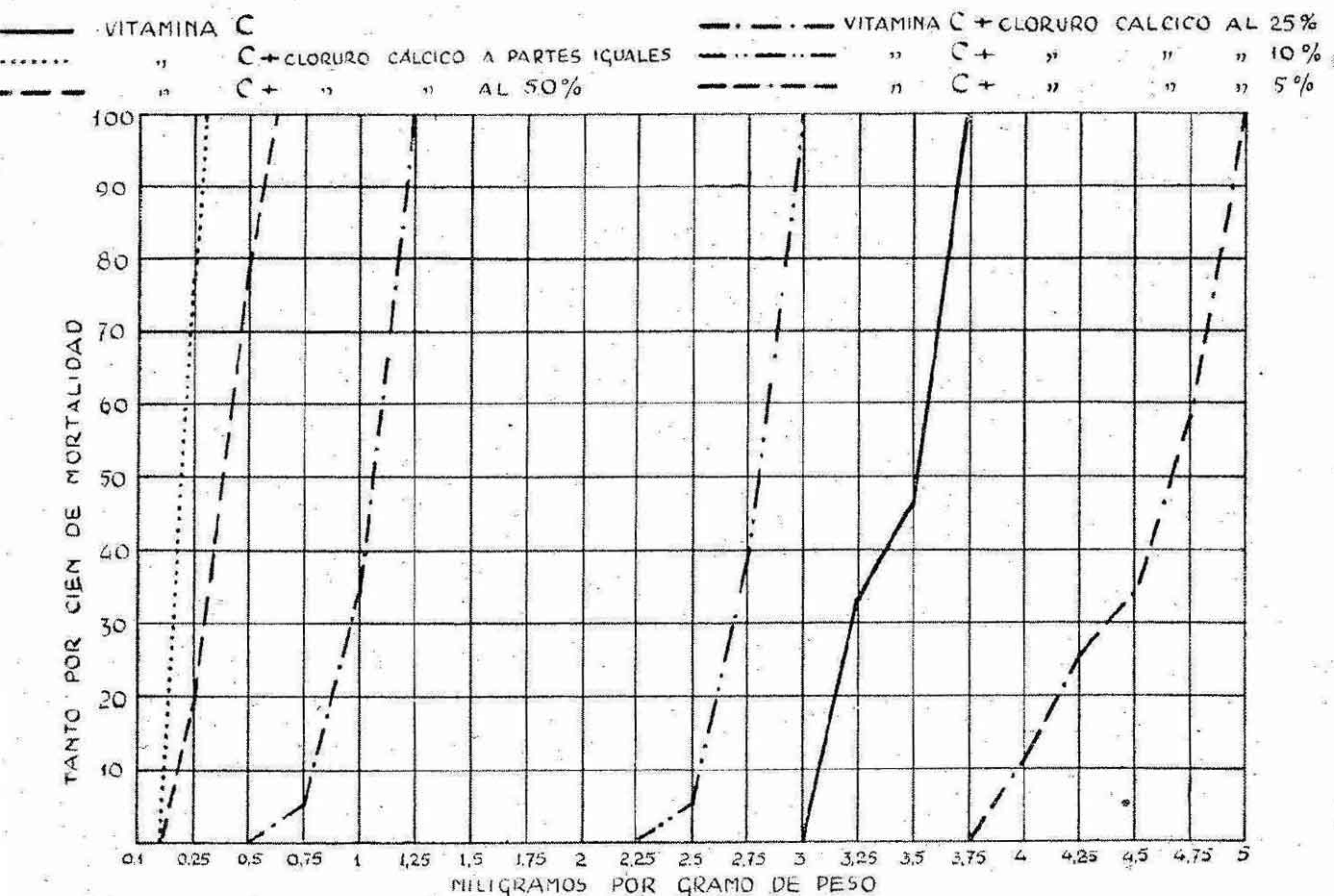
ligramos el 25 por 100, con 0,95 miligramos el 38 por 100, con 2 miligramos el 74 por 100, con 1,05 miligramos se eleva la mortalidad hasta el 84 por 100 y con 1,10 miligramos mueren la totalidad de los animales.

Si se opera con 3 miligramos de vitamina C, entonces los resultados obtenidos son prácticamente similares a los apuntados anteriormente, pues con 0,85 miligramos mueren un 8 por 100, con 0,9 miligramos el 19 por 100, con 0,95 miligramos el

36 por 100, con 1 miligramo el 63 por 100, con 1,05 miligramos el 77 por 100, con 1,10 miligramos el 89 por 100 y con 1,15 miligramos mueren todos los ratones inyectados (gráfica 3.^a).

La dosis tóxica mortal para el cloruro cálcico en solución al 5 por 1.000, es de 0,25 miligramos por gramo de peso; con

TOXICIDAD DE LA VITAMINA C Y SU ASOCIACION CON CLORURO CALCICO



Gráfica 4.a

0,20 miligramos mueren el 48 por 100, con 0,15 miligramos el 27 por 100, con 0,10 miligramos el 20 por 100 y con 0,075 miligramos el 12 por 100, sobreviviendo todos cuando se usan dosis inferiores a la última citada.

Como en el caso del gluconato, la concentración del producto utilizado y la velocidad de inyección ejercen gran influencia y, por otra parte, destaca el hecho de que la asociación con vitamina C aumenta, igualmente, la tolerancia para el cloruro cálcico. Repetidas las mismas experiencias para el gluconato

hemos encontrado que cuando se asocian sistemáticamente 2 miligramos de ácido ascórbico por gramo de peso, encontramos que la dosis mortal de cloruro cálcico se eleva a 0,3 miligramos por gramo de peso; con 0,25 miligramos mueren un 77 por 100, con 0,20 miligramos el 33 por 100, con 0,15 miligramos un 22 por 100, con 0,10 miligramos el 14 por 100 y con 0,075 miligramos sobreviven todos los inyectados.

También, como en el caso anterior, la asociación de 3 miligramos de ácido ascórbico por gramo de peso apenas modifica los datos apuntados, encontrando escasísimos animales toleren 0,35 miligramos de cloruro cálcico por gramo de peso; con 0,30 miligramos mueren el 92 por 100, con 0,25 miligramos el 74 por 100, con 0,20 miligramos el 31 por 100, con 0,15 miligramos un 20 por 100, con 0,10 miligramos el 7 por 100 y con 0,075 miligramos no muere ninguno (gráfica 4.^a).

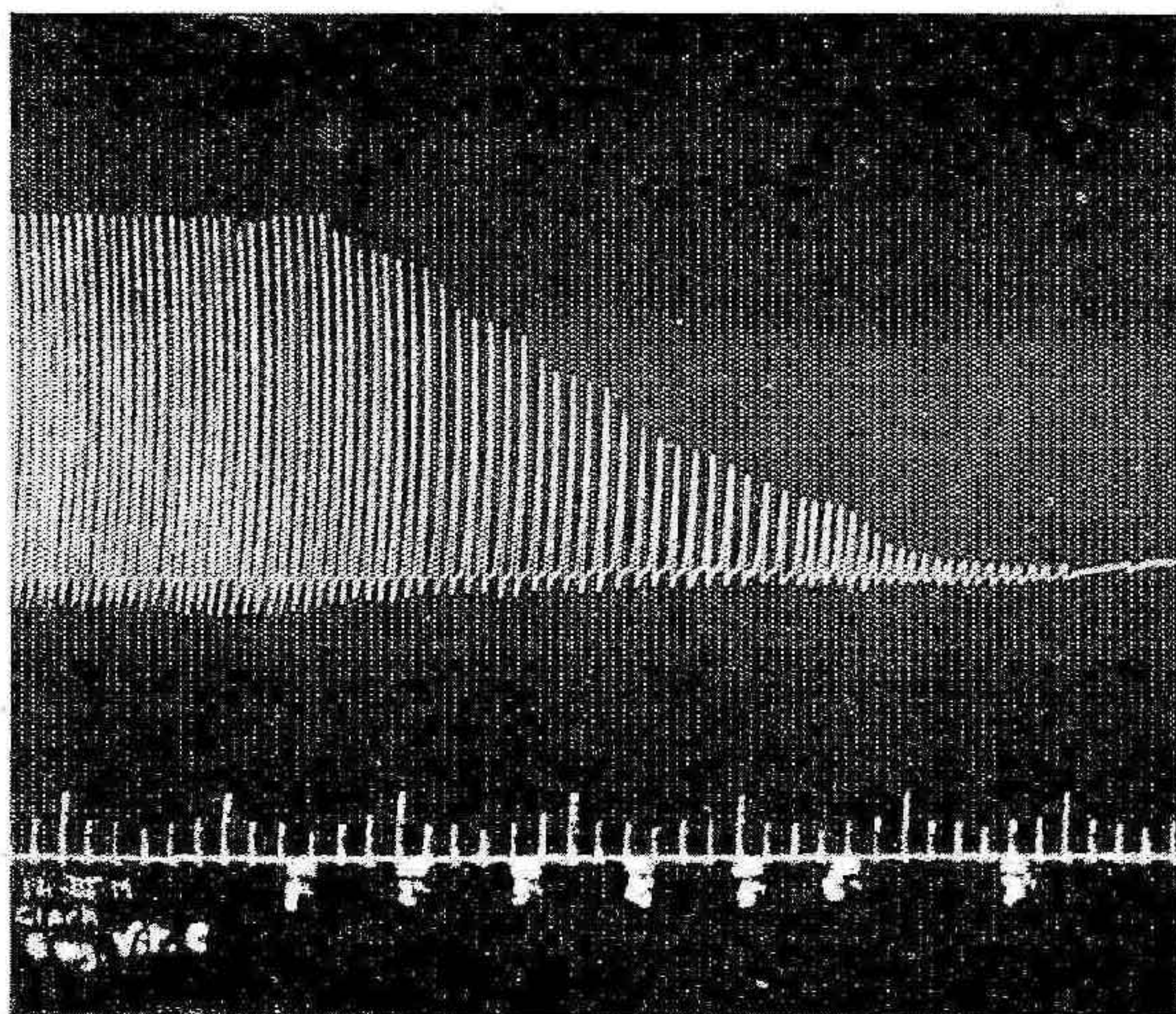
En todos los casos hemos creído observar que la muerte se produce por parálisis respiratoria, que precede en pocos minutos a la cardíaca, y que no existen diferencias de sexo en cuanto a la tolerancia.

En general: podemos admitir que la hipervitaminosis C espontánea no se conoce, pero experimentalmente ha sido conseguida por GAGI en cobayas y por ALTMANN en perros de seis semanas, a los que administra 4.100 miligramos de ácido ascórbico por vía intramuscular. RIETSCHER halla cuadros de hipervitaminosis en lactantes a los que administra más de 500 miligramos de ácido ascórbico.

Estos cuadros, logrados experimentalmente, no tienen repercusión clínica, pero histológicamente, O. ALTMANN señala dilatación de los espacios linfáticos perivasculares en el cerebro, proliferación de la neuroglia y alteraciones celulares en la medula (especialmente en asta anterior), en las constituyentes de los núcleos laterales de la medula oblonga, en las del asta de AMMON y en las piramidales y de Purkinje.

Si bien son conocidas estas alteraciones, nosotros no hemos podido encontrar trabajos que se refieran a una posible acción tóxica sobre las funciones cardíacas, aunque nos parece indudable que, como dice el profesor JIMENEZ VARGAS, las modificaciones del contenido de ácido ascórbico en el músculo car-

díaco se traducirán lógicamente en variaciones funcionales de este órgano. Este investigador, después de un interesante trabajo experimental, llega a las conclusiones de que la vitamina C prolonga la supervivencia del corazón de poiquilotermo y de mamífero, pero que si la dosis es excesiva puede llegar a pararlo en sístole.



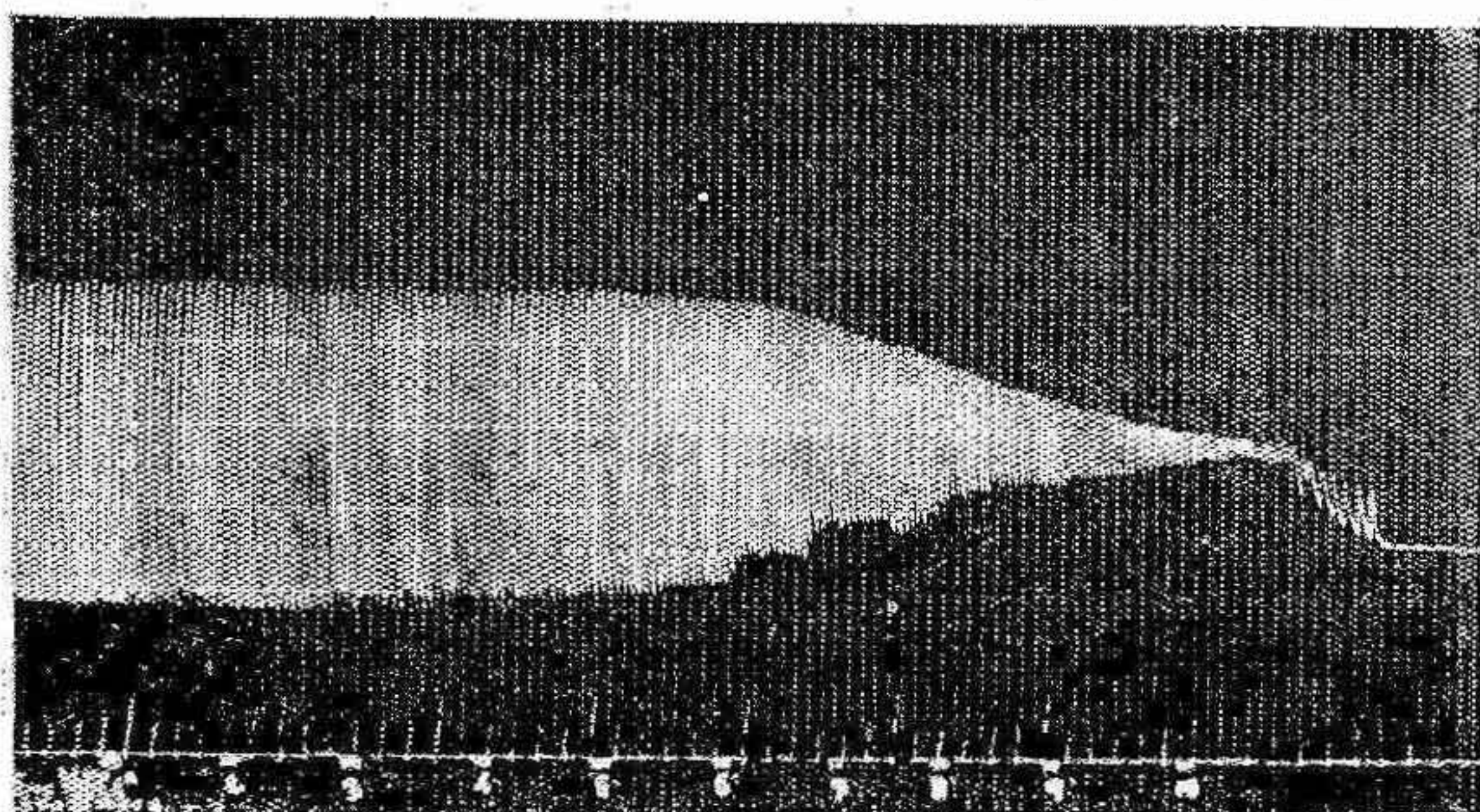
Gráfica 5.a

Nosotros hemos investigado sobre este punto, empleando para ello corazones aislados por la técnica de CLARK y utilizando para su perfusión el líquido Ringer rana, procurando en la selección de animales y medios de trabajo (temperatura, volumen de líquido 4 c. c., hora de la experimentación, peso del animal, etc.) operar siempre en condiciones similares. Hemos utilizado igualmente la técnica de STRAUB-FÜHNER, con la que obtenemos iguales resultados; pero hemos dado preferencia a la técnica de CLARK, por considerarla más fisiológica.

Los resultados obtenidos han sido concordantes y obedecen al indicado en la gráfica 5.^a, en la que señalamos cada adición al líquido de perfusión del ácido ascórbico en cantidad de 5 miligramos por dosis, y vemos que a seguida de cada dosificación se produce un debilitamiento de la contracción cardíaca

y un enlentecimiento del ritmo, hasta que después de añadir seis a ocho veces esta misma cantidad de vitamina, por término medio 35 miligramos, el corazón deja de contraerse, obteniéndose la parada en diástole.

Seguidamente hemos estudiado las modificaciones que la asociación del calcio puede imprimir en el comportamiento de la vitamina C, y hemos encontrado que poniendo el gluconato cálcico en proporción del 10 por 100, en peso, con relación al



Gráfica 6.a

ácido ascórbico, entonces, como indica la gráfica 6.^a, las manifestaciones tóxicas tardan más en presentarse, tanto en lo que se refiere a la intensidad como al ritmo de las contracciones, precisándose para llegar a la parada del corazón, por término medio, nueve adiciones, es decir, 45 miligramos de vitamina C, y además, en este caso, la acción no es tan marcadamente diastólica como utilizando vitamina solamente.

Asociando el cloruro cálcico en proporción del 1 ó 2 por 100 con relación a la vitamina, se obtienen resultados semejantes.

En todos los casos hemos operado con 4 c. c. de líquido de perfusión, y, por tanto, de los datos anteriores deducimos que, por término medio, se precisa una concentración de 8,75 por 1.000 para obtener la parada cardíaca con vitamina C sola, siendo necesario 11,25 por 1.000 cuando se asocian sales cálcicas.

Hemos creído interesante estudiar el comportamiento del

volumen minuto, y para su registro nos hemos valido de la técnica del profesor VELAZQUEZ y colaboradores.

Operando en estas condiciones y dispuesta la rana de un modo similar al de la técnica de CLARK, se hace llegar el Ringer al corazón, para lo que disponemos de dos recipientes, reservando uno de ellos para hacer la mezcla con los fármacos y el otro, con Ringer normal, para proceder a lavar el preparado si fuera preciso, regulando la llegada del uno o del otro por una llave de doble paso.

La gráfica 8.^a, una de las muchas obtenidas, muestra que el ácido ascórbico en concentración al 10 por 100.000 determina una considerable disminución del volumen minuto, pero pasajera; si adicionamos vitamina en concentración del 25 por 100.000 se produce una nueva disminución del volumen minuto, y así podemos continuar hasta llegar a su anulación, que implica, naturalmente, la parada del corazón. Esta se consigue con concentraciones oscilantes entre el 8 y el 9 por 1.000.

La asociación del gluconato cálcico en proporción del 2 por 10.000 por cada adición de vitamina C en concentración del 15 por 10.000, produce una alteración en el comportamiento del ácido ascórbico en el sentido de que la disminución del volumen minuto tarda más en presentarse, e incluso aumenta tras las primeras dosis y su anulación sólo se consigue con dosis superiores al 10 por 1.000 de ácido ascórbico (gráfica 9.^a)

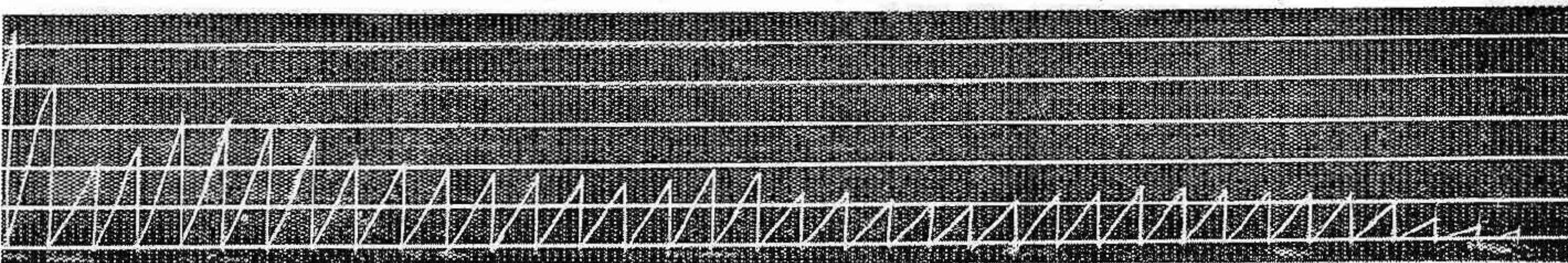
Resultados superponibles se obtienen asociando el cloruro cálcico en proporción del 1 por 100, con relación al peso del ácido ascórbico (gráfica 10).

Debemos destacar que las concentraciones señaladas de ácido ascórbico son las preparadas en el momento de la perfusión, sin que esto quiera decir que sea exactamente esa la cantidad que en forma reducida llega al corazón, pues no creemos necesario el insistir sobre la gran sensibilidad de esta vitamina a la oxidación, y máxime si no se encuentra en medio ácido.

Estos hechos experimentales nos han permitido confirmar la casi inocuidad de la vitamina C a las dosis usadas habitualmente, puesto que para obtener en animales *in vivo* algu-

na acción patológica, aunque sea pasajera, se precisa llegar y pasar de los tres gramos por kilogramo de peso, inyectados por vía intravenosa y con relativa rapidez. Esta innocuidad la pone en evidencia la gráfica 11, obtenida en un perro de muy pocas semanas y de 3,3 kilogramos de peso, al que inyectamos rápidamente por vía intravenosa 33 gramos de ácido ascórbico y, como puede apreciarse, no se produce apenas variación en la presión ni en la respiración.

De aquí que para el estudio de las dosis de esta vitamina capaz de determinar cuadros tóxicos agudos nos hayamos vis-



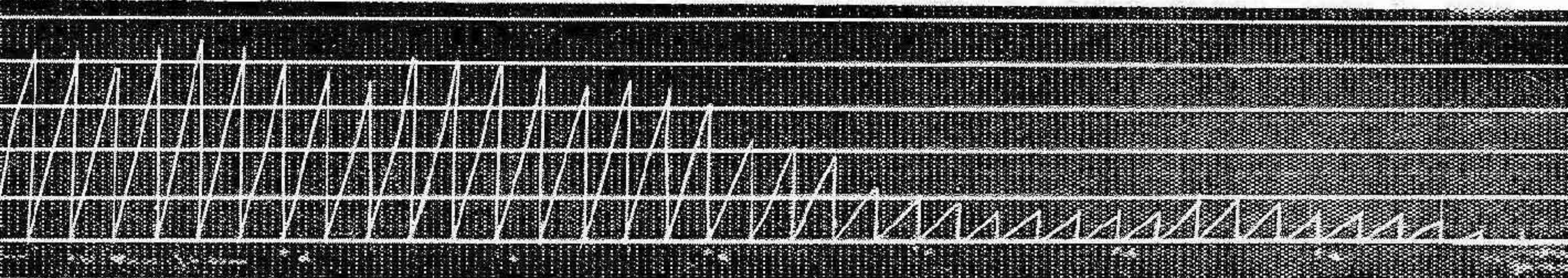
Gráfica 8.a

to en la precisión de recurrir al ratón albino, por las condiciones que reúne de poco peso, comodidad en su utilización y fácil adquisición.

En estos animales hemos podido comprobar que aunque ya aparecen alteraciones, especialmente de tipo respiratorio, a partir de los 3 miligramos por gramo de peso, la dosis mortal puede cifrarse en 3,75 miligramos por gramo de animal, la cual, como ya hemos señalado, se acusa por la detención de los movimientos respiratorios, seguida de parálisis cardíaca. Estas acciones podrían ser debidas a una agresión tóxica o, quizá, como supone SEIFRIED, a una grave alteración metabólica del sistema nervioso central, hecho, además, que no puede sorprender después de los hallazgos de lesiones histológicas en los elementos celulares del sistema nervioso central, registrados por ALTMANN, en los casos de hipervitaminosis experimental.

Para estudiar la acción de estas grandes dosis vitamínicas sobre la función cardíaca y ante la dificultad de utilizar mamíferos por su gran tolerancia, basada en la rapidez con que oxidan y eliminan esta vitamina, nos hemos visto en la

precisión de recurrir al corazón aislado de rana, en las condiciones experimentales antes apuntadas, encontrando que, en general, en aquellos animales que se encuentran en condiciones normales se produce una disminución en la intensidad y frecuencia de las contracciones, atenuándose igualmente el volumen minuto, y esto se acentúa conforme aumenta la concentración de ácido ascórbico, llegándose, finalmente, a la parada cardíaca cuando se alcanza, próximamente, de un 8 a 9 por 1.000 de vitamina C.



Gráfica 9.a

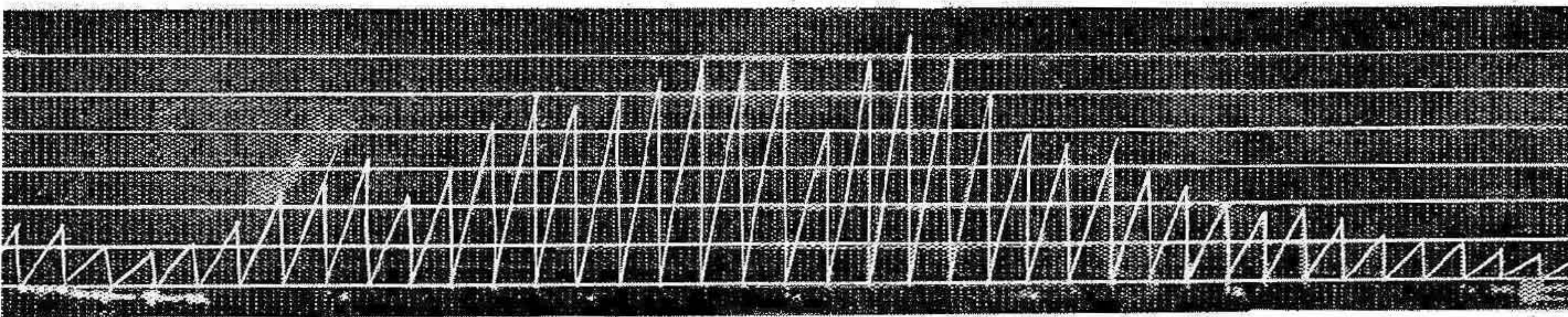
Es de señalar que en aquellos corazones traumatizados o parcialmente agotados a consecuencia de deficiencias técnicas puede en los primeros momentos obtenerse un ligero estímulo, aunque siempre pasajero y que cede ante la acción tóxica de las grandes dosis de ácido ascórbico.

Estos resultados, encontrados por nosotros, parecen en contraposición de los trabajos de ROHTLIN, WENDT y JIMENEZ VARGAS, entre otros, que han encontrado un refuerzo de la actividad cardíaca; pero debemos señalar que nuestras condiciones experimentales son diferentes, puesto que utilizamos grandes dosis, y en este caso ya señala JIMENEZ VARGAS que las dosis excesivas pueden llegar a la parada sistólica, resultados que nosotros admitimos sólo parcialmente, pues si bien es indudable que las dosis elevadas determinan la detención cardíaca, según nuestras experiencias y en las condiciones anteriormente señaladas, la parada tiene lugar en diástole.

La asociación de las sales cálcicas (gluconato y cloruro) aumenta la tolerancia del ratón para la vitamina C administrada por vía endovenosa, variando los resultados obtenidos con la concentración utilizada, como indican las gráficas an-

teriores; de forma análoga esta asociación hace más resistentes los preparados de corazón de rana, siempre que la proporción existente entre ambos factores de la asociación se ajuste a las normas más favorables, fijadas por la experimentación en el ratón.

Creemos que las diferencias encontradas entre el gluconato y el cloruro de cal, habidas igualmente por BALDACCI operando con conejos, puede ser atribuída, en lo que se refiere al cation, a dos causas principales: primera, que la molécula de



Gráfica 10

gluconato sólo contiene un 8,94 por 100 de Ca, mientras que la de cloruro posee un 36,9 por 100, y segunda, que aunque el calcio, por su carácter fuertemente electropositivo, tiene poca posibilidad de formar combinaciones complejas, es indudable que la solución de gluconato posee una considerable parte de su calcio sin disociar. Por otra parte, el resto molecular es más tóxico en el caso del cloruro.

La acción favorecedora de la asociación de las sales cálcicas a la vitamina C, en proporción del 10 por 100 para el gluconato y del 1 ó 2 por 100 para el cloruro, pudiera ser atribuído a un mecanismo químico de oxidación inmediata, con la consiguiente pérdida de actividad, y máxime si recordamos que ROTHLIN y colaboradores consideran a los iones calcio como vectores de oxígeno, aunque por lo menos *in vitro* y en el tiempo transcurrido en el momento de hacer la asociación y el de inyectarla no se manifiesta, puesto que, practicada la valoración de la vitamina C, antes y después de la asociación, por el método de TILLMANS e HIRSCH (por el diclorofenol-indofenol), no se encuentran apenas diferencias, y, por tanto, creemos poder desechar este mecanismo, aunque

admitamos que quizá una vez administrada al organismo podría favorecer la oxidación de la vitamina y hacer más rápida su eliminación.

Por otra parte, el comportamiento de la asociación puede ser explicado atendiendo a que las principales alteraciones tóxicas de las grandes dosis de vitamina C radican en sistema nervioso central, y se manifiesten exteriormente por la detención de los movimientos respiratorios y de la actividad cardíaca. También sabemos que el calcio, aun admitidas diferencias de acción según las dosis, se comporta como protector de las irritaciones del sistema nervioso central, según pusieron de manifiesto SABATINI y RANCORINI; pero aun más interés tendrían los estudios de HAFFNER, que demostraron cómo las pequeñas dosis de cloruro cálcico determinan un estímulo reflejo, con aumento de los movimientos respiratorios, que se transformaría en inhibidor en el caso de utilizar grandes dosificaciones. Sobre el aparato circulatorio el calcio se comporta, en términos generales, como estimulante, bien demostrado por HAFFNER, ROTHLIK, STRAUB, RINGER, SINGER, BILLIGHEIMER, KRAUS, Löw, etc., que señalaron aumento en la concentración cardíaca con refuerzo del sístole y del volumen minuto, llegándose con dosis elevadas hasta la parada sistólica, que para HAFFNER se debería al aumento creciente de la fase de contracción, que llegaría a hacerse permanente como consecuencia de que la fase de relajación disminuye progresivamente, hasta desaparecer.

Por todos estos motivos, podría comportarse el calcio como elevador de las resistencias orgánicas frente a la agresión de las grandes dosis de vitamina C; pero, además, es perfectamente conocido su poder antitóxico general, y en este sentido podría también actuar frente a la acción vitamínica.

No creemos que sea necesario resaltar que el *aumento de toxicidad* encontrado en aquellas asociaciones en que las sales cálcicas figuran a *elevadas concentraciones*, es debida precisamente a estas sales, como puede deducirse de la lectura de la parte experimental.

De cuanto llevamos expuesto y de los resultados obteni-

dos, en nuestras condiciones de experimentación, creemos poder deducir las siguientes

CONCLUSIONES

1.^a La administración al ratón por vía endovenosa de dosis de 3,75 o más miligramos por gramo de peso de vitamina C, *determina la muerte* inmediata del animal, sin distinción de sexos.

2.^a Sobre corazón de rana perfundido con Ringer, al que se añade vitamina C en concentraciones progresivas, hasta el 8 ó 9 por 1.000, determina una *disminución de amplitud y frecuencia* de las contracciones ventriculares y, consiguientemente, del volumen minuto, llegándose hasta la parada en diástole.

3.^a La toxicidad de grandes dosis de vitamina C puede ser *atenuada* por la asociación de sales cálcicas (gluconato y cloruro).

4.^a Esta asociación, y en relación, a la *cantidad en peso de vitamina C administrada*, deberá ser del 10 al 25 por 100 para el gluconato y del 1 al 5 por 100 para el cloruro cálcico.

5.^a La asociación del ácido ascórbico *aumenta la tolerancia* del organismo a la administración intravenosa de estas sales cálcicas.

BIBLIOGRAFIA

- ALTMANN: *Z. Neuer. u Psych.* 156, 653, 1936.
 BALDACC: *Arch. Farmacol. Sper. Sci. Aff.* 65, 102, 1938.
 CANTAROW: *Pennsyl. Med. Jour.* Marzo de 1934.
 DIEHL y BERGER: *Klin. Woch.* I, 388, 1941.
 FUCHS: *Arch. f. d. ges. Phys.* 359, 1927.
 GAGL: Cit. por O. SEIFRIED, "Vitamine und Vitaminmangel krankheiten bei Haustieren", 1943.
 GONZÁLEZ: *Rev. San. e Hig. Púb.* 2, 97, 1944.
 HACHENBURG: *Deut. Med. Woch.* 58, 1932.
 HAFNER: *Arch. Int. Phar. et de Therap.* 23, I, 1913.—*Arch. Card. y Hem.* Mayo de 1934.
 HANCKER: *Klin. Woch.* II, 1424, 1936.
 HANDOVSKY: *Farmacología.* 1931.
 HÖJER y WESTIK: *Dental. Cosmos.* 67, I, 1925.
 JIMÉNEZ VARGAS: *Trab. Inst. Cajal.* XXXIII, 1941.

KÜHNAU: *Deut. med. Woch.* 624, 1936.

LORENZO VELÁZQUEZ: "Farmacología y terapéutica de las vitaminas" 1941.

— — "Terapéutica con sus fundamentos de Farmacología experimental". 1941.

LORENZO VELÁZQUEZ, BAYO, FIGUERAS y DE LA MATA: *FARMACOTERAPIA ACTUAL*, 11, 308, 1945.

MOURIQUAND y DAUVERGUE: *Press. Med.* 55, 1.081, 1938.

PFEIFFER: "Protoplasma". 35-39, 1941.

RIETSCHEL: *Klin. Woch.* 27, 1939.

ROMANO: *Ref. Med.* 7, 252, 1939.

ROTHLIN: *Z. f. ges. exp. Med.* 70, 1929.—*Schw. Med. Woch.* II, 1.308, 1941.

SABATINI y RANCORINI: Cit. por TRENDELENBURG, *Arch. f. exp. Pat.* 89, 1921.

SANTOS RUIZ y J. VARGAS: *Trab. Inst. Cajal.* 32, 263, 1940.

SCHEURING: *Bioch. Zeite.* 279, 436, 1935.

SCHWENKENBECHER: *Z. Klim. Med.* 140, 315, 1942.

SEVERI y BERGAMINI: *Med. Sper. Arch. It.* 7, 641, 1940.

SEIFRIED: "Vitamine und Vitaminmangel Krankheiten bei Haustieren". 1943.

TILLMANS e HIRSCH: *Bioch. Zeit.* 250, 312, 1932.

WEDEN: *Arch. f. Exp. Pat. u. Phar.* 172, 161, 1933.

WENDT: *Wien. Med. och.* I, 295, 1940.

WÖHLISCH: *Klin. Woch.* 3 y 4, 118, 1932.

WÜLFING: *Deut. Med. Woch.* 1.884, 1928.

Composición química del cuerpo humano adulto y su relación con la química del crecimiento.—Contiene este trabajo los resultados del análisis de un cadáver humano en relación con el contenido en minerales, principalmente calcio y fósforo, humedad, materias solubles en éter y proteínas. Los resultados del análisis son estudiados en relación con el proceso del desarrollo. El aumento del contenido en calcio durante el crecimiento es expresado como una ecuación de cuarto grado; la cantidad de calcio en el momento de nacer es considerada, por término medio, de un 0,8 por 100, mientras que la del adulto es 2,6 por 100.

De una manera análoga, estudian los autores la variación en el contenido de proteínas, opinando que los resultados obtenidos en este tipo de estudio demuestran la dificultad para enjuiciar las necesidades nutritivas de grandes comunidades humanas por la simple observación de grupos reducidos, cuyas variaciones pueden ser considerables. per Rev. Clín. Esp.