

Los enfermos objeto de esta experiencia fueron referidos por el doctor Nicanor Gómez, de la Unidad Anticancerosa de Morelia, Michoacán, México, en donde se efectuó el trabajo. La droga fue proporcionada por The Lilly Research Laboratories, Indianapolis, U. S. A.

ACTIVIDAD DE LA VINCALEUCOBLASTINA  
EN LOS NIVELES SANGUÍNEOS DE AMONIO

— **Dr. Héctor Vásquez León**

Cátedra de Farmacología, Facultad de  
Medicina de la Universidad del Zulia.

— **Dr. Julio Maccauzet Tron**

Las Palmas 218, Morelia, Michoacán,  
México.

La Vincalécoblastina o Velbe, es una droga anticancerosa utilizada corrientemente en terapéutica. Debido a los reportes de que el Velbe interfiere en algunas formas en el metabolismo del ácido glutámico,<sup>1</sup> se juzgó pertinente hacer determinaciones de amonio sanguíneo en enfermos cancerosos que corrientemente estaban bajo terapéutica con Velbe, ya que se acepta que la eliminación del amonio en la célula renal tubular, se lleva a cabo principalmente con intervención del ácido glutámico que, utilizando energía del ATP, se combina con el amoniaco para formar glutamina. La glutamina en presencia de la enzima llamada glutaminasa se transforma en ácido glutámico y amoniaco, que difunde al túbulo renal. Por estas razones se pensó que si la Vincalécoblastina interfería con el metabolismo del ácido glutámico, probablemente tendría alguna influencia sobre los niveles de amonio sanguíneo.

## MATERIAL Y METODOS

Se hicieron 16 determinaciones en individuos de ambos sexos enfermos de cáncer, quienes estaban recibiendo corrientemente Velbe. Se tomó en cada caso una muestra de sangre para determinar el nivel de amonio control; inmediatamente después de la toma se administró la droga por vía intravenosa a la dosis de 0.15 mg/kg. Veinticuatro horas después de haber administrado la Vincalécoblastina se hizo otra toma de sangre a la que también se le determinó el amonio.

Se hizo análisis estadístico de los valores de amonio antes y después de la droga, utilizando la prueba de "t" que se emplea cuando los individuos sirven como sus propios controles.

El método de determinación del amonio en la sangre fue el de Nathan y Rodkey, modificado por Cardona y Macouzet,<sup>2</sup> para que la evaluación final pudiera hacerse colorimétricamente.

## RESULTADOS

En la Tabla N° 1 se observen los resultados obtenidos. Solamente en 3 casos se encontró un nivel de amonio sanguíneo superior al control después de la administración de Velbe. En 13 de las determina-

ciones se encontró un nivel inferior, que llegó a ser hasta del 40% del valor control. Los resultados fueron diferentes desde el punto de vista estadístico con una  $P < 0.001$ .

T A B L A N° 1

Microgramas por ml. de sangre		Diferencias en relación al control	
Valor antes	Valor después	Por disminución	Por aumento
1.55	1.21	0.34	
1.73	1.09	0.64	
1.17	0.79	0.38	
1.80	1.07	0.73	
0.86	0.91		+ 0.05
1.22	0.63	0.59	
1.41	1.75		+ 0.34
0.62	0.28	0.34	
0.80	0.48	0.32	
1.06	0.87	0.19	
0.29	0.20	0.09	
1.58	1.20	0.38	
0.61	1.16		+ 0.55
1.62	1.37	0.24	
1.91	1.38	0.53	
1.06	0.62	0.34	

## DISCUSION

Nuestros resultados experimentales parecen indicar que el nivel plasmático de amonio disminuye después de la administración de dosis usuales de Vincalutocobastina. Esta disminución puede tener dos orígenes que, obrando individual o conjuntamente, pueden darnos este efecto:

1. Que las fuentes de producción de amonio, que serán esquematizadas en los párrafos siguientes, estén disminuidas individual o conjuntamente.

2. Que los mecanismos de eliminación del amonio, que también serán discutidos, estén aumentados.

En el presente no damos evidencia para sustentar alguna hipótesis que favorezca alguno de los mecanismos que discutiremos. Simplemente queremos subrayar la importancia del ácido glutámico en la eliminación del amonio y la coincidencia de que este mismo aminoácido parece competir con los efectos inhibitorios del Velbe en el crecimiento de células cancerosas *in vitro*.<sup>3</sup>

Las fuentes principales de producción de amonio en el humano son:

a) Fruton y sus colaboradores describieron liberación de amonio a partir de enlaces peptídicos por acción de una proteasa.<sup>4</sup> Si con-

sideramos que todas las proteínas sobre las que se manifiesta la acción catalítica de la pepsina producen amonio, comprendemos la importancia de esta fuente.

b) La desaminación oxidativa de los alfa amino-ácidos produce amoniaco que puede convertirse fácilmente en amonio.<sup>5</sup>

c) Se sabe que el metabolismo de la flora saprófita intestinal tiene como uno de sus productos finales al amoniaco, el cual penetra por absorción en el torrente circulatorio y de esta manera aumenta también el nivel de amonio en sangre.<sup>5</sup>

d) El metabolismo de las purinas libera pequeñas cantidades del ion, aun cuando se sabe que el producto principal de su catabolismo es el ácido úrico.<sup>7, 8, 9, 10</sup>

e) Las piridinas también producen algo de amonio. Se acepta que cuando se obtiene el uracilo a partir de la citidina y la timina, la desaminación que se lleva a cabo produce amonio, además el mismo uracilo y la timina con como producto de su catabolismo, ureicos, como el beta ureido propiónico o el beta ureido isobutírico que, a su vez, se descomponen en anhídrido carbónico y en amoniaco.<sup>11 y 12</sup>

Aun cuando no hemos discutido todas las posibilidades de producción de amoniaco, las anteriores nos dan idea de los principales mecanismos por los cuales se produce.

La excreción del amonio se efectúa por dos mecanismos principalmente:

1º Como ya hemos dicho al principio del trabajo, el ácido glutámico juega un importante papel y para tal efecto se combina con el amonio para formar glutamina. Por este mecanismo, y previa hidrólisis de la glutamina, el amonio se excreta a nivel del túbulo contorneado distal del riñón para ser eliminado con la orina; se dice que el 60% del amonio urinario proviene de esta fuente.<sup>3</sup> El 40% restante del amonio de la orina proviene de la desaminación oxidativa de algunos aminoácidos en el riñón.<sup>12</sup> Se sabe que la eliminación total de amonio varía con el estado ácido-básico del organismo, aumentándose notablemente cuando existe acidosis. El ácido glutámico tiene aquí un papel importante pues podríamos decir que funciona también como "reservorio" de los iones amonio, los cuales son tóxicos al organismo, merced a la reacción que permite que el ácido glutámico se combine con el ion para formar glutamina. Está generalmente aceptado que el ácido glutámico y la glutamina representan una alta proporción del nitrógeno no proteico en la sangre de los humanos.

2º Otra vía importante de eliminación del amonio es la formación de la urea. El amoniaco se conjuga con CO<sub>2</sub> usando la energía del fosfato final de una molécula de ATP para formar el car-

bamil-fosfato, que uniéndose a la ornitina inicia el ciclo en que intervienen algunos aminoácidos como la citrulina, el aspártico, el arginosuccínico, el fumárico y la arginina. Este último es desdoblado por la arginasa en urea y ornitina.

La disminución de amonio reportada podría tener importancia en individuos en los cuales el aumento de este ion produce efectos tóxicos; sin embargo, se hace necesario para poder utilizar este efecto, conocer perfectamente el mecanismo de la disminución reportada. Sólo nuevos experimentos podrán descubrir el mecanismo íntimo de esta reducción del nivel de amonio en la sangre aparentemente causada por la Vincalécoblastina.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 Johnson, I. S., Wright, H. F., Svoboda, C. H. and Vlantis, J.; *Cancer Res.*, 20: 1016, 1960.
  - 2 Cardona, Margarita; Tesis Recepcional para obtener el título de Farmacéutica. Universidad Michoacana, México, 1962.
  - 3 Meister, A.; *Physiol. Revs.* 30: 549, 1950.
  - 4 White, A., Handler, P., Smith, E. L., Stetten, D.; *Principles of Biochemistry*. Pág. 268. 2ª Ed. McGraw-Hill, 1959.
  - 5 Krebs, H. A.; *Biochem. J.*, 29: 1920, 1935.
  - 6 White, A., Handler, P., Smith, E. L., Stetten, D.; *Principles of Biochemistry*. Pág. 792-793 2ª Ed. McGraw-Hill 1959.
  - 7 Kalckar H. M.; *J. Biochem.* 167: 461, 1947.
  - 8 Nikiforuk, G., Kolowick, S. P.; *J. Biochem.* 219: 119, 1959.
  - 9 Lee, Y.; *J. Biochem.* 227: 987, 993, 999, 1957.
  - 10 Roush, A., Norris, E. R.; *Arch. Biochem.* 29: 124, 1950.
  - 11 Fruton, J. S. y Simmonds, S.; *General Biochemistry*. Pág. 899, 2ª Ed. Wiley, 1958.
  - 12 Lostpeich, W. D. y Pitts, R. F.; *J. Biochem.* 168: 611, 1947.
  - 13 Pihl, A. y Fritzon, P. J.; *J. Biochem.* 215: 345, 1955.
-