

Empleo del ácido ascórbico en el tratamiento del asma bronquial

Por los Dres.:

CARLOS MIYARES, MIGUEL GARCÍA, FERNANDO SAÍNZ, ANTONIO CASARIEGO

Con la colaboración de los alumnos del 4to. curso de Medicina:

Ivis PRADA, ELDA MOLINA, ROBERTO CABALLERO, JULIO PRADO, CARLOS FERNÁNDEZ, ABIGAIL CÉSAR, JOSÉ GONZÁLEZ,
HUMBERTO ARENCIBIA, RICARDO BAGAROTTI. PEDRO AZAHARES Y FILIBERTO AVILA

Miyares C., et al. *Empleo del ácido ascórbico en el tratamiento del asma bronquial*. Rev. Cub. Med. 10: 5, 1971.

El ácido ascórbico es una vitamina hidrosoluble a la cual diversos autores atribuyen una acción antianafiláctica. En el presente trabajo se demuestra que elevadas concentraciones de ácido ascórbico carecen de acción estimulante o depresora sobre la fibra lisa muscular, pero son capaces de inhibir la acción estimulante de la histamina y la serotonina sobre diversas preparaciones de órganos aislados altamente sensibles a dichas sustancias, no ocurriendo lo mismo cuando la estimulación fue provocada por la acetilcolina o la noradrenalina. Conjuntamente se observa que la administración de dosis elevada de ácido ascórbico a 45 pacientes asmáticos crónicos de ambos sexos y cualquier edad es capaz de suprimir el espasmo e hipersecreción bronquial durante la crisis asmática e inclusive prevenir la frecuencia de su aparición, sin efectos tóxicos para el organismo. Las complejas propiedades del ácido ascórbico hacen difícil determinar con exactitud cuál o cuáles de las mismas están implicadas en su acción terapéutica sobre el asma bronquial.

En 1950 *Rosa y Parenti*²⁵ utilizaron con algún éxito el ácido ascórbico como antihistamínico en el tratamiento del asma bronquial y la urticaria. Sin embargo, *Naranjo* en 1952²³ y *Herxheimer* en 1955¹³ no hallaron protección alguna contra la anafilaxia en animales de experimentación.

En 1965, *Daivson y West*⁷ demuestran que altas dosis de ácido ascórbico inhiben el broncoespasmo producido por la histamina en los cobayos, ejerciendo además efectos beneficiosos en estados patológicos como la anafilaxia. Debido a que dichos efectos

protectores se obtienen en cobayos y pacientes humanos en condiciones alérgicas, donde la contracción del músculo liso bronquial es de primordial importancia, se plantea que el ácido ascórbico ejerce una acción directa sobre la fibra lisa muscular.

En el presente trabajo hemos tratado de determinar el mecanismo de la acción antianafiláctica del ácido ascórbico, así como el valor de su empleo en el tratamiento del asma bronquial, ya que estudios clínicos preliminares muestran que su exclusiva administración, es ca-

paz de aliviar el espasmo bronquial característico de dicha afección y de la fiebre del heno según *Hockivald*,¹ *Van Niekerk*³⁰ y *Aron*.³

MATERIAL Y METODOS

I. En el estudio farmacológico se utilizaron las siguientes técnicas:

- a) cadena traqueal aislada de cobayo de conejo según *Akcasu* (1959) K¹
- b) tiras de aorta aisladas de conejo según una modificación de la técnica de *Furchgott* y *Bhadra-kom* (1953),¹⁰ semejante a la de *Leonard* (1965),¹⁸
- c) útero aislado de rata según la técnica de *Jalón* y col. (1945),⁵ modificada por *Jensen* y *Sund* (1960),¹⁷
- d) segmentos de duodeno aislado de rata según *Magnus* (1904),²⁰
- e) íleon aislado de cobayo según *Magnus* (1904).^o

II. En el estudio clínico se administró el ascorbato de sodio (sal sódica del ácido ascórbico), en dosis de 1 gramo por vía endovenosa (sin diluir), en inyección lenta a 20 pacientes de ambos sexos y cualquier edad, como único tratamiento de la crisis asmática que presentaban en el momento de ser asistidos en el cuerpo de guardia del hospital y a otros 25 pacientes asmáticos crónicos, de ambos sexos y cualquier edad que se encontraban en la época de mayor

frecuencia y agudización de su enfermedad, se les administró diariamente durante un período de tiempo de 60 días una dosis única de 600 mg o 1 gramo por vía oral, de la sal sódica del ácido ascórbico en solución al 10%, con el objeto de comprobar su acción profiláctica de la anafilaxia.

Las drogas utilizadas fueron:

Cloruro de acetilcolina (Berlin Clie- mie), bronhidrato de escopolamina (Climipharm), clorhidrato de papaverina (Chimimport), fosfato ácido de histamina (Chemopuro), bitartrato de noradrenalina (Landerlan), sulfato de creatinina y serotonina (Sandoz), sulfato de atropina (ECPF), teofilina etilendiamina (ECPF), clorhidrato de adrenalina (ECPF), ascorbato de sodio (ECPF).

Las concentraciones de las drogas utilizadas se expresan en las sales correspondientes.

RESULTADOS

I. a> En la preparación de la cadena traqueal aislada de conejo (2 ensayos), el ascorbato de sodio (1-5 mg/ml durante 5 minutos) no modificó la contracción producida por la acetilcolina (0.5 mcg/ml) (Fig. 1 y 2).

Sin embargo, la escopolamina (1 mcg/ml durante 5 minutos) y la papaverina (0.1 mg/ml durante 5 minutos) anulan en el primer caso y disminuye marcadamente en el segundo la contracción producida por la acetilcolina en la dosis referida (Figs. 1 y 2).

En todos los casos se obtuvo la recuperación de la preparación después de lavados sucesivos.

470

Cuando utilizamos anillos traqueales de cobayo (2 ensayos), el ascorbato de sodio 20 mg/ml redujo notablemente la contracción producida por la histamina (2 mcg/ml) (Fig. 3).

b) En la preparación de tiras aisladas de aorta de conejo (2 ensayos), el ascorbato de sodio (1

Fig. 1. – Cadena traqueal aislada de conejo. Contracciones producidas por la acetil colina (■) en dosis de 0,5 mcg x mi. Obsérvese que la adición al baño en (X) (leí ascorbato de sodio en dosis de 5 mg x mi no modifica dichas contracciones y, sin embargo, la adición al baño en (E) de escopolamina en dosis de 1 mcg x mi anula completamente la respuesta contráctil del músculo liso a la acetil colina, recuperándose la misma parcialmente después de lavar la preparación.

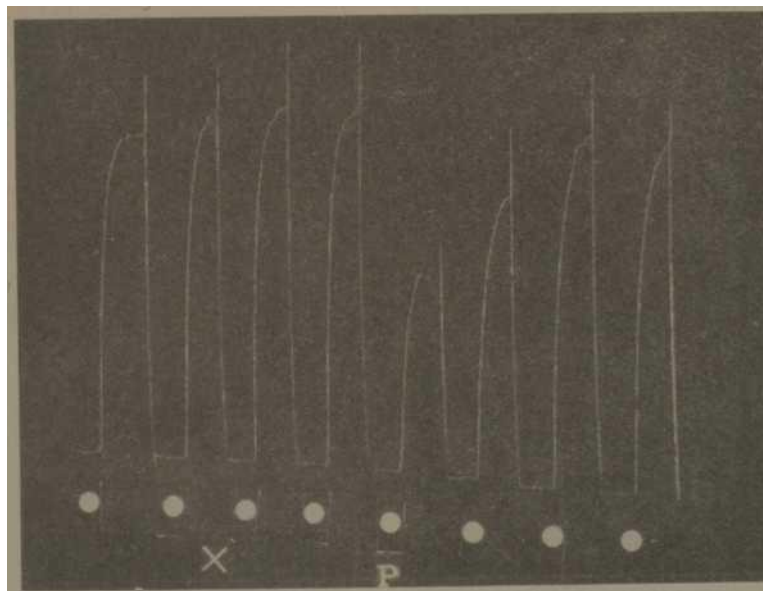
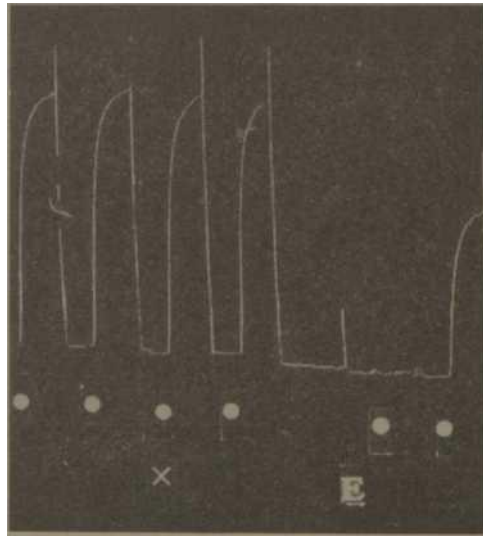


Fig. 2. – Cadena traqueal aislada de conejo. Contracciones producidas por Ut acetilcolina (.) en dosis de 0.5 mcg x mi. La adición al baño en (X) del ascorbato de sodio en dosis de 1 mg x mi durante cinco minutos, no modifica dichas contracciones. La adición al baño en (P) de Papaverina en dosis de 0,1 mg x mi durante cinco minutos disminuye notablemente la respuesta contráctil del músculo liso a la acetilcolina. Recuperándose la misma después de lavar la preparación.

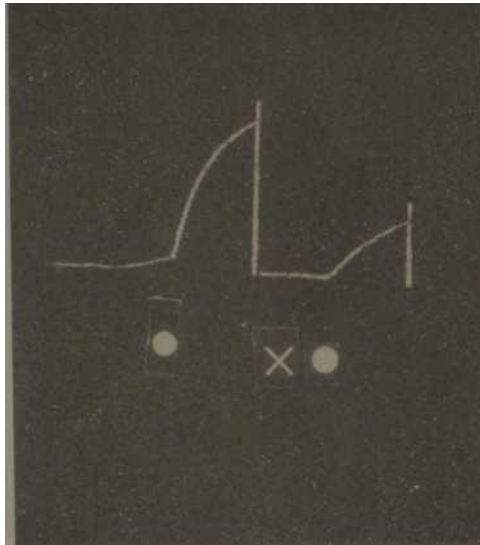


Fig. 3. – Cadena traqueal aislada de cobayo. Inhibición parcial de la respuesta contráctil del músculo liso traqueal estimulado en (■) con Histamina en dosis de 2 mcg x mi mediante la adición al baño en (X) de ascorbato de sodio en dosis de 20 mg x mi. durante cinco minutos.

mg/ml durante 5 minutos) no modifica la contracción producida por una dosis única de noradrenalina (50 ng/ml) (Fig. 4) ni tampoco la provocada por dosis acumulativas de noradrenalina (0.1, 0.2, 0.4 mcg/ mi) siguiendo el procedimiento de Ariens (Fig. 5).

- c) En la preparación del útero aislado de rata (7 ensayos), el ascorbato de sodio (1-2 mg/ml durante 5 minutos) redujeron notablemente la contracción producida por la serotonina en dosis de 50 ng/ml en la rata virgen no estrogenizada y en dosis de 2.5 ng/ml en la rata virgen estrogenizada 24 horas antes con benzoato de estradiol (200 nicg/animal) (Figs. 6 y 7).

Sin embargo el ascorbato de sodio en iguales dosis no modificó la respuesta contráctil del útero aislado de rata virgen estrogenizada, estimulado con acetilcolina en dosis de 0.5 mcg/ml (Fig. 8).

En la preparación de segmentos de

duodeno aislado de rata (6 ensayos), el ascorbato de sodio

0.5 mg/ml no inhibe la contracción producida por la acetilcolina 0.5 mcg/ml (Fig. 9). Concentraciones mayores (1-2.5 mg/ml) no ejercen acción espasmolítica cuando se añaden al baño en el momento en que la contracción alcanza el máximo de su intensidad (Fig. 10).

Sin embargo, la atropina 0.5 mcg/ml, la adrenalina 0.5 mcg/ mi, la teofilina 0.46 mg/ml y la papaverina 0.1 mg/ml, producen un efecto espasmolítico cuando se añaden en las mismas condiciones señaladas anteriormente (Figs. 11, 12, 13 y 14).

- e) En la preparación de segmentos de íleon aislado de cobayo

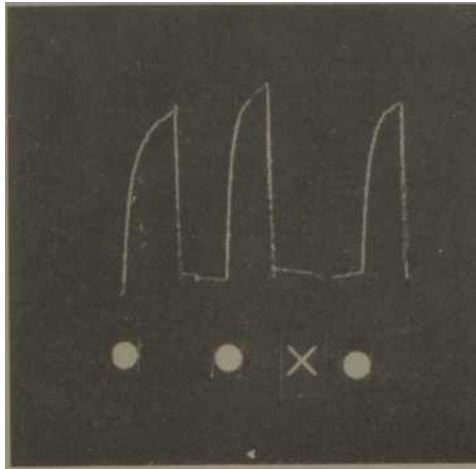


Fig. 4. — Tiras aisladas de aorta de conejo. En (X) el ascorbato de sodio en dosis de 1 mg/Aní durante cinco minutos, no modifica la contracción producida por la Noradrenalina (•) en dosis de 50 mg x mi.

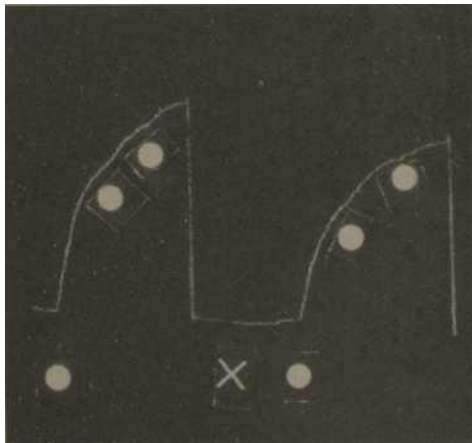


Figura 5. — Tiras aisladas de aorta de conejo. El ascorbato de sodio (X) en dosis de 1 mg x mi durante cinco minutos, no modifica las contracciones provocadas por dosis acumulativas de Noradrenadina (■) de 0,1 0,2 y 0,4 meg x mi.

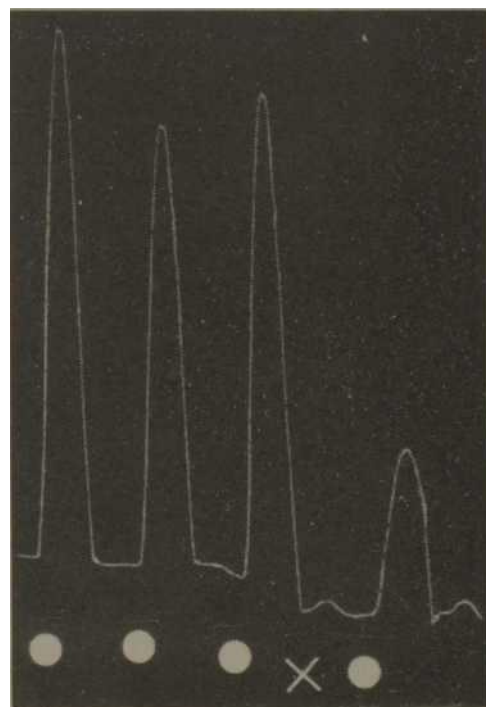


Fig.6. — Utero aislado de rata no estrogenizada. El ascorbato de sodio (X) en dosis de 1 mg x mi durante cinco minutos, inhibe notablemente la respuesta contráctil a una dosis de 50 mg xmi de Serotonina (■).

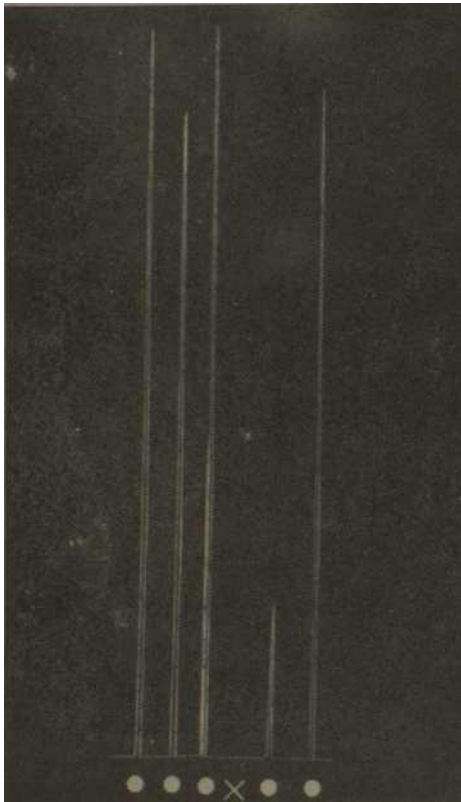


Fig. 7. -- Utero aislado de rata estrogenizada. El ascorbato de sodio (X) en dosis de 2 mg x mi durante cinco minutos, inhibe notablemente la respuesta contráctil a una i dosis de 2,5 mi de Serotonina (•).

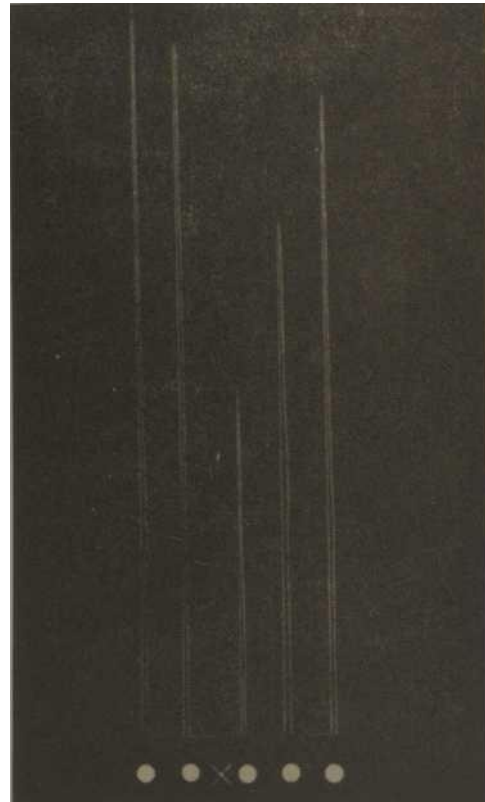


Fig. 8. -- Utero aislado de rata estrogenizada. El ascorbato de sodio (X) en dosis de 1 mg x mi durante cinco minutos, inhibe parcialmente la respuesta contráctil a una dosis de 2,5 mg x mi de Serotonina (■).

(2 ensayos), el ascorbato de sodio 12.5 mg/ml redujo notablemente la contracción producida por la histamina 1 mcg/ml (Fig. 15).

De igual forma el ascorbato de sodio 20 mg/ml inhibió casi totalmente la contracción producida por la histamina en dosis de 2 mcg/ml (Fig. 16).

En todos los casos se obtuvo la recuperación de la preparación después de lavados sucesivos.

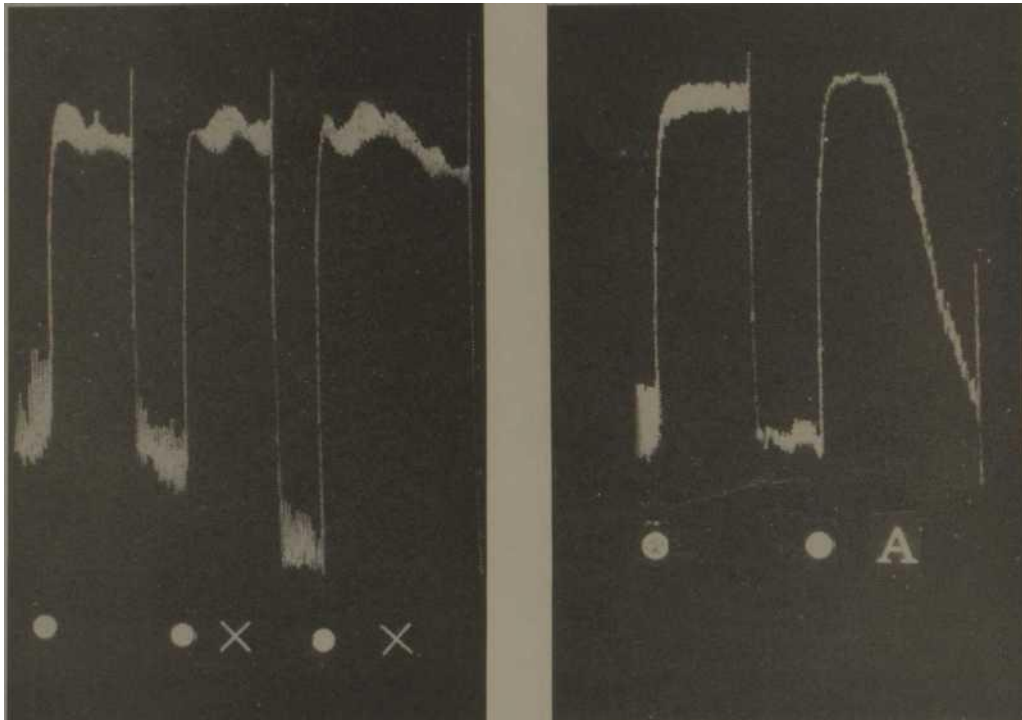
II. Los resultados del ensayo clínico fueron los siguientes:

16 de los 20 pacientes a los que se les administró por vía endovenosa 1

gramo de ascorbato de sodio en plena crisis asmática, se recuperaron de la misma en breve tiempo sin anotarse ninguna recaída.

En los 4 casos restantes se observó en dos de ellos una remisión temporal de la crisis asmática con una recaída a los 40 minutos y 1.5 horas después. En los otros dos casos observamos una falta absoluta de respuesta positiva, a la administración del ascorbato de sodio, mejorando uno de ellos con la administración de adrenalina subcutánea y sin obtenerse respuesta en el otro caso incluso con la aminofilina endovenosa (Tablas I y II).

18 de los 25 pacientes a los que se les administró diariamente durante



60 días una dosis de 600 mg a 1 gramo de ascorbato de sodio por vía oral, se mantuvieron asintomáticos bajo el tratamiento a pesar de encontrarse en la época de mayor frecuencia y agudización de su afección. En estos pacientes calificamos el resultado de *excelente*.

En 3 casos observamos una notable disminución en la frecuencia de las crisis, en un caso de crisis intensa casi diarias a sólo 4 ligeras durante el tratamiento y en otros 2 casos de un promedio de 6 a 8 crisis mensuales a una sola mensual durante el tratamiento. En estos pacientes calificamos el resultado de *bueno*.

Finalmente, en los 4 pacientes restantes sólo se obtuvo una atenuación de los síntomas

durante las crisis asmáticas, pero su frecuencia se mantuvo inalterada.

El resultado del tratamiento en estos pacientes fue calificado de *mejorado*. (Tabla III).

DISCUSION

De los resultados obtenidos en el presente trabajo se demuestra que el ácido ascórbico carece de acción relajante sobre la fibra muscular lisa, a pesar de que nuestra intención inicial era tratar

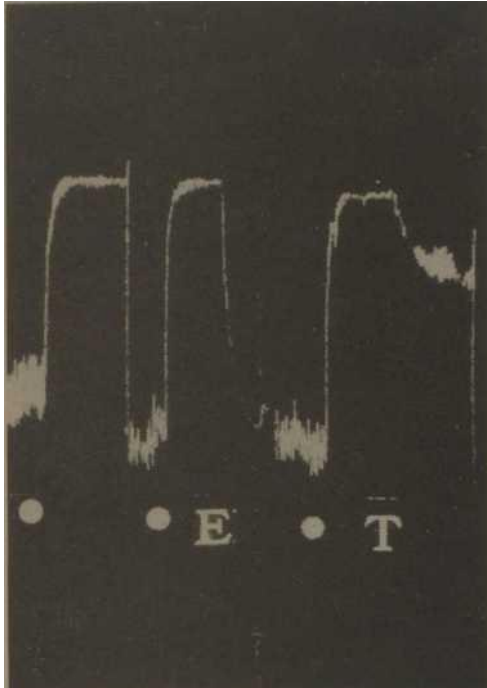


Fig. 13. - Duodeno aislado de rata. Acción espasmolítica de la adrenalina (E) en dosis de 0,5 mcg x mi y de la teofilina (T) en dosis de 0,40 mg x mi cuando se añaden al baño en el momento de producirse la máxima intensidad de la contracción provocada mediante la acetilcolina (.) en dosis de 0,5 mcg x mi.

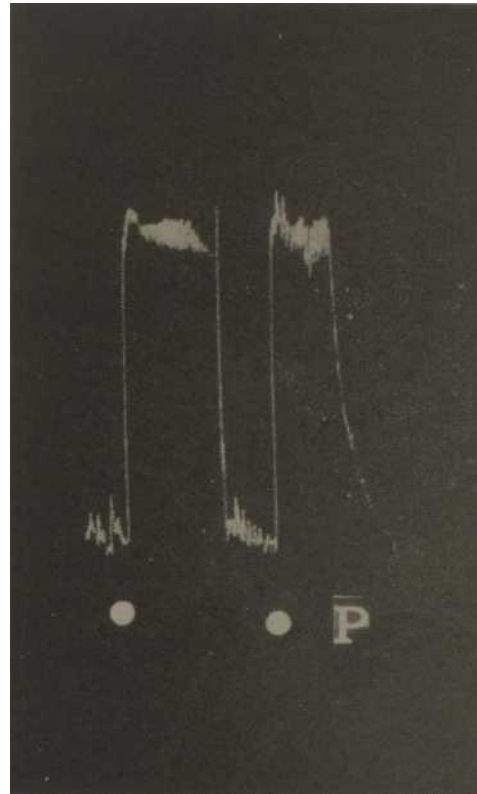


Fig. 14. - Duodeno aislado de rata. Acción espasmolítica de la Papaverina (P) en máxima intensidad de la contracción provocada mediante la acetilcolina (.) en dosis de 0,1 mg x mi cuando se añade al baño en el momento de producirse la máxima intensidad de la contracción provocada mediante la acetilcolina (.) en dosis de 0,5 mcg x mi.

de demostrar dicha propiedad experimentalmente.

No obstante, hemos podido demostrar objetivamente que el ácido ascórbico posee acciones antihistamínica y antiserotonínica, no así acción anticolinérgica ni simpaticolítica, ni estimulante de la contracción del músculo liso.

Nuestros resultados no concuerdan por lo tanto con algunos de los reportados por *Dawson* y col.⁷ en cuanto a que el ácido ascórbico contrae el íleon aislado de cobayo, siendo este efecto inhibido por la papaverina, un espasmolítico de acción no específica; inhibe las contracciones del músculo liso intestinal y potencia tanto la broncoconstricción provocada en cobayos por la histamina y la acetilcolina, como el efecto estimulante de la acetilcolina sobre el íleon de cobayo.

Los positivos resultados obtenidos en el

ensayo clínico donde en la mayoría de los casos tratados con altas dosis de ascorbato de sodio fue posible obtener la remisión de la crisis asmática o prevenir la aparición de las mismas durante el período crítico de la enfermedad, corroboran los reportados en igual sentido por *Rosa* y *Parenti*,²⁰ *Hockwald*,⁴¹ *Van Niekerk*,³⁰ *Aron*,⁴ *Davson* y col.⁷ y *Farreras*.⁹

Aunque en la actualidad no podemos ofrecer ninguna explicación acerca del mecanismo exacto de la acción beneficiosa del ácido ascórbico en el tratamiento del asma bronquial, ya que inclusive su propio mecanismo de acción

como vitamina es desconocido y no puede afirmarse hasta dónde el mismo se encuentra relacionado con sus propiedades reductoras, el hecho, comprobado experimentalmente por nosotros, de que el ácido ascórbico posee acción antihistamínica y antiserotonínica hace posible plantear que la droga antagoniza específicamente el broncoespasmo y el aumento de las secreciones bronquiales provocados por dichas sustancias durante la crisis asmática, obteniéndose la desaparición o remisión de los síntomas y signos de la misma, si se le administra en esos instantes.

De igual forma la administración diaria de ácido ascórbico tendría acción preventiva sobre la aparición y frecuencia de las crisis asmáticas en los pacientes durante la época de agudización de su enfermedad, al mantenerse bloqueados los receptores histamínicos y triptamínicos tisulares, impidiéndose su estimulación y subsiguiente producción de espasmo e hipersecreción bronquial.

La carencia de acción anticolinérgica no impediría al ácido ascórbico ejercer su acción antiasmática, ya que según *Aviado*⁴ el supuesto conflicto planteado entre el control nervioso o químico del

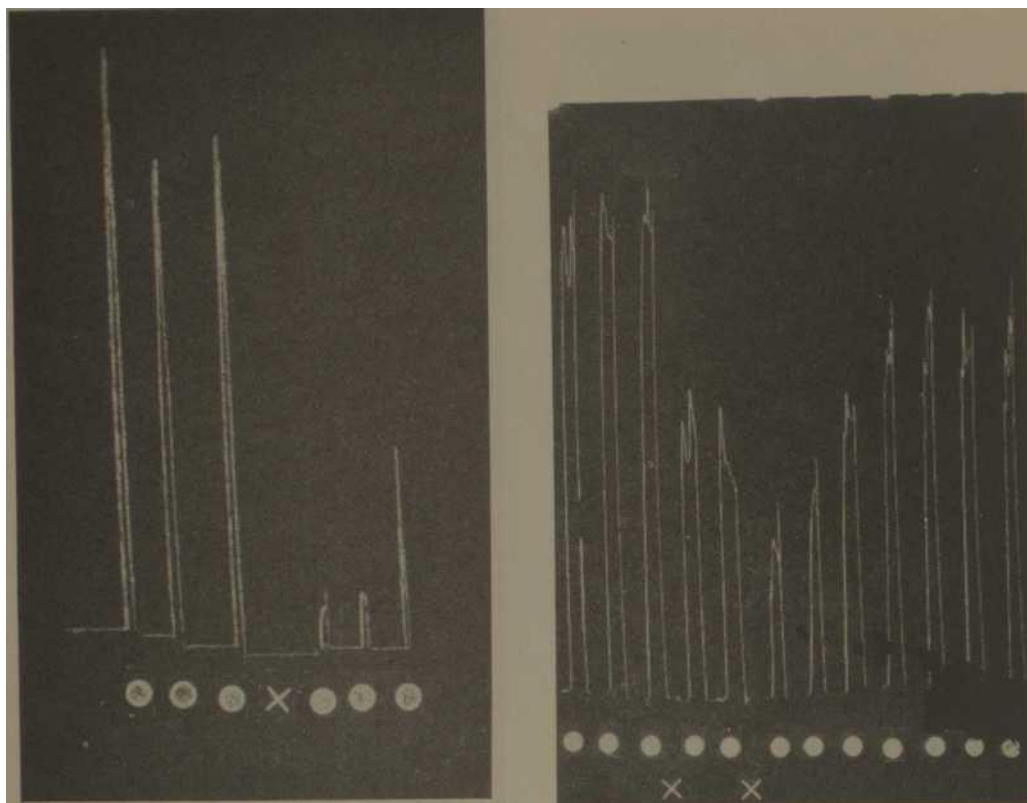


Fig. 15. — Ileon aislado de cobayo. El ascorbato de sodio (X) en dosis de 20 mg x mi, inhibe casi totalmente la respuesta contráctil provocada por la Histamina (.) en dosis de 2 mcg por mi, la cual se recupera mediante lavados sucesivos.

funcionamiento de las vías pulmonares, puede ser explicado dejando de hacer énfasis en la función de los bronquios mayores, los cuales se contraen bajo la influencia de la estimulación vagal eferente y atendiendo preferentemente a la función de los conductos alveolares que contienen mayor cantidad de músculo liso y las cuales no responden a la estimulación vagal (colinérgica) y sólo se contraen en presencia de histamina o serotonina.

Es precisamente a nivel de los conductos alveolares donde tienen lugar todas las alteraciones que desencadenan la crisis asmática.

El empleo y prescripción de altas dosis de

Fig. 16. — Ileon aislado de cobayo. El ascorbato de sodio (X) en dosis de 12,5 mg x mi (al inicio) y de 25 mg x mi (posteriormente) reducen notablemente las contracciones provocadas por la Histamina (.) en dosis de 1 mcg x mi.

ácido ascórbico en el tratamiento del asma bronquial lo hacemos basados en los resultados del ensayo farmacológico sobre órganos aislados en los cuales la droga muestra sus propiedades de antihistamínica y antiserotonínica sólo cuando se administra en concentraciones elevadas en comparación con las utilizadas para los antagonistas específicos.

Como todos los autores están de acuerdo en que la administración del ácido ascórbico, tanto por vía bucal como en inyecciones es tolerada en dosis muy altas sin acción perjudicial de ninguna clase para el organismo, consideramos

TABLA I

EXAMEN FISICO DE LOS PACIENTES EN CRISIS ASMATICAS ANTES DE LA ADMINISTRACION DEL ASCORBATO DE SODIO

Caso	Paciente	Edad	Sexo	Ausc. Pulmonar	T.A.	Pulso	F.R.	Disnea	Observaciones
1	P.C.P.	35	F	R.S. +++++	120/ 80	120 x min.	26 x min.	Si	
2	P.P.M.	19	M	R.S. +++++	110/ 80	104 x min.	28 x min.	Si	
3	T.G.R.	64	M	R. +++++	150/100	108	28	Si	
4	R.F.U.	21	F	S. +++++	120/ 90	140	24	Si	
5	C.R.C.	24	M	R.S. +++++	90/ 50	84	26	Si	
6	R.G.O.	31	F	R.S. +++++	130/ 80	128	29	Si	
7	L.R.M.	29	F	R.S. +++++	110/ 80	100	29	Si	
8	X.G.M.	17	F	R.S. +++++	130/ 80	96	25	Si	
9	I.L.O.	45	F	R.S. +++++	120/ 70	104	40	Si	
10	R.R.S.	15	F	R.S. +++++	110/ 90	84	30	Si	
11	E.L.A.	58	M	R.S. +++++	200/100	96	14	Si	
12	J.H.G.	18	M	R.S. +++++	160/ 80	104	24	Si	
13	R.P.A.	18	M	R.S. +++++	110/ 70	104	20	Si	
14	R.F.J.	15	M	R.S. +++++	110/ 70	100	16	Si	
15	E.P.R.	31	F	R.S. +++++	120/ 80	88	22	Si	-- No ingestión de alimentos desde hace 48 horas. Astenia marcada
16	R.C.G.	14	F	R.S. +++++	120/ 80	126	24	Si	-- Oligofrenia.
17	E.A.G.	18	F	R.S. +++++	110/ 60	144	36	Si	
18	E.F.H.	50	M	R.S. +++++	180/100	112	31	Si	
19	M.T.	23	F	R.S. +++++	120/ 80	128	18	Si	
20	J.G.G.	24	M	R.S. +++++	120/ 80	96	27	Si	

Ausc. Pulmonar = Auscultación pulmonar.

T. A. = Tensión arterial.

F. R. = Frecuencia respiratoria.

R. S. = Roncos y sibilantes.

TABLA II

EXAMEN FISICO DE LOS PACIENTES EN CRISIS ASMATICA 15 MINUTOS DESPUES DE LA ADMINISTRACION ENDOVENOSA DE 1 GRAMO DE ASCORBATO DE SODIO

Caso	Ausc. Pulmonar	T. A.	Pulso	F. R.	Disnea	Observaciones
1	R.S. +	120/ 80	100 x min.	20 x min.	No	
2	R.S. ++	110/ 70	104 x min.	25 x min.	No	
3	R.S. +	150/ 90	96	22	No	
4	S. +	120/ 80	124	28	No	
5	R.S. +++	100/ 60	76	19	No	
6	R.S. +	120/ 80	24	24	No	
7	R.S. +	110/ 80	92	22	No	
8	R.S. +	120/ 80	92	21	No	
9	R.S. +	120/ 70	80	24	No	
10	R.S. +	110/ 70	80	22	No	Media hora despue reaparece disnea.
11	R.S. +	190/100	72	16	No	
12	R.S. +	160/ 90	104	20	No	
13	R.S. +	120/ 80	104	20	No	
14	S. +	110/ 70	96	14	No	
15	S. +	120/ 80	76	21	Discreta	40 min. despues re reaparece disnea.
16	R.S. +++	120/ 80	126	24	Discreta	
17	R.S. +++	110/ 60	126	28	Persiste	Se administra adr nalina s.c. y obtien mejoria.
18	R.S. ++++	180/100	112	31	Persiste	Se administra an nofilina e.v. y no m jora tampoco.
19	R.S. +++	110/ 70	104	16	No	
20	R.S. +	120/ 80	96	18	No	

TABLA III
ACCION PROFILACTICA DEL ASCORBATO DE SODIO

Caso	Paciente	Sexo	Edad	Dosis x día	Antes	Tto.	Resultado
1	G.T.	F	10	600 mg	4 - 6	0	Excelente
2	G.S.	F	59	600 mg	Diarias	4	Buena
3	D.N.	M	10	600 mg	8	1 Ligera	Buena
4	H.A.	M	3	600 mg	2	0	Excelente
5	E.A.	M	13	600 mg	3	0	Excelente
6	E.S.	M	25	1 g	Diarias	0	Excelente
7	P.M.	M	32	1 g	Diarias	0	Excelente
8	G.M.	F	5	600 mg	Diarias	0	Excelente
9	O.M.	F	7	600 mg	Diarias	0	Excelente
10	S.R.	F	53	1 g	Diarias	10 Ligeras	Mejorado
11	R.T.	M	51	1 g	6	2	Buena
12	A.P.	F	23	1 g	6	Atenuada	Mejorado
13	M.S.	M	30	600 mg	6	0	Excelente
14	M.C.	F	21	800 mg	Diarias	0	Excelente
15	H.F.	M	5	600 mg	Diarias	0	Excelente
16	O.R.	M	35	600 mg	Diarias	0	Excelente
17	P.A.	M	46	600 mg	Diarias	0	Excelente
18	J.V.	F	50	600 mg	Diarias	0	Excelente
19	M.R.	F	52	600 mg	Diarias	0	Excelente
20	C.C.	M	24	1 g	Diarias	0	Excelente
21	R.M.	M	18	1 g	Diarias	0	Excelente
22	J.R.	M	45	1 g	Diarias	Atenuada	Mejorado
23	J.R.	M	24	1 g	4 - 6	0	Excelente
24	E.L.R.	F	35	1 g	Diarias	Atenuada	Mejorado
25	M.B.	M	25	1 g	6 - 8	0	Excelente

esto como una ventaja sobre el resto de los medicamentos actualmente utilizados en el tratamiento del asma bronquial.

A pesar de que guiándonos por los datos experimentales sólo podemos plantear que el mecanismo de la acción antiasmática del ácido ascórbico reside en su acción antihistamínica y antiserotonínica, es muy posible que su espectro de acción sea mucho más complejo, puesto que existe considerable evidencia de sus estrechas vinculaciones con la corteza suprarrenal, donde se le encuentra en altas concentraciones, reduciéndose su cantidad mediante la administración de ACTH según *Starling y Evans*.^{2,7}

Como la síntesis del ácido ascórbico tiene lugar en gran parte en la glándula suprarrenal, muchos autores atribuyen hoy día al ácido ascórbico un carácter semihormonal. Algunos autores han atribuido también la síntesis del ácido ascórbico al organismo embrionario, creyendo haberlo demostrado en el feto humano, según afirman *Roehmer y col*.²⁶

El ácido ascórbico es almacenado en amplio grado en el organismo: en primer lugar en la glándula suprarrenal y en segundo término en el hígado, así como en el cuerpo amarillo del ovario según *Giroiul*,¹² *Tonutti*,²⁹ *IVinkler*,¹¹ *Biskind y Glick*,¹ *Fujita*,¹⁰ *Miller y Eve- rett*²² y en el testículo según *Giroud*.¹²

Durante el embarazo la placenta contiene también abundante cantidad de ácido ascórbico según determinaciones realizadas por *Motella Llusia*.¹¹

El almacenamiento de ácido ascórbico en la suprarrenal se considera también como una expresión del grado de la función suprarrenal ya que su depleción ocurre durante el stress y en todos los estados de insuficiencia suprarrenal absoluta o relativa.

el ácido ascórbico no es esencial para la síntesis o la liberación de corticosteroides.

La relación ácido ascórbico-catecolaminas se hace evidente por el hecho demostrado de su presencia en la médula suprarrenal y que la administración de reserpina (1 mg/kg en la rata) provoca un agotamiento simultáneo de ambas sustancias y un incremento de los ácidos grasos libres en el plasma según *Lucas*,TM aunque dicha acción parece debida a liberación de ACTH por la reserpina. Por su parte *Von Euler* ha observado que las inyecciones de adrenalina rebajan el contenido de ácido ascórbico de las suprarrenales y recientemente *Mathe y Knapp*²⁰ confirman la disminución de los ácidos grasos libres del plasma y la adrenalina urinaria en pacientes asmáticos, lo cual parece coincidir con la hipótesis de que existe una reducción de la actividad de la médula suprarrenal, pero actividad normal del resto del sistema nervioso adrenérgico en el asma bronquial.

Los hechos anteriores nos orientan en el sentido de que probablemente el ácido ascórbico sea un elemento fundamental en la síntesis de las hormonas derivadas del pregnano y en el metabolismo de las catecolaininas. No obstante, recientemente *Hodges y Hotston*¹⁵ estudiando la actividad pituitaria-adrenocortical en cobayas jóvenes alimentadas con una dieta deficiente en ácido ascórbico observaron que a las dos semanas el ácido ascórbico había desaparecido casi por completo de las glándulas adrenales y sin embargo no hubo un cambio significativo en la concentración adrenal o plasmática de corticosteroides. La inyección de histamina o de ACTH provocó un aumento en la concentración plasmática de corticosteroides que fue diferente de la registrada en animales control. Los resultados sugieren que

Otro detalle interesante consiste en que aunque los animales superiores como el hombre no son capaces de producir ácido ascórbico, numerosos animales inferiores e incluso vertebrados como la rata pueden sintetizarlo como producto intermediario del metabolismo bicarbonado según *Arrimón*,² *Giroud*¹² y *Neuweiler*.²¹

Tan relacionado se encuentra el ácido ascórbico con el metabolismo de los hidratos de carbono, que su forma oxidada o ácido 1-dehidroascórbico (ascorbona) (Fig. 17) inyectado en animales, es capaz de producir un cuadro de diabetes similar al obtenido con aloxana según afirmación de *Starling y Evans*.²⁷

Por su parte *Stepp* y col.²⁸ refieren que la cifra de glicemia del hombre sano disminuye visiblemente después de dosis elevadas de ácido ascórbico.

El carácter reductor del ácido ascórbico lo coloca en una posición especial como el regulador de las reacciones de oxidorreducción del organismo, como biocatalizador de muchas reacciones químicas donde participan oxidasas. De esta forma, es un factor importante en el metabolismo intermediario de los esferoides corticales, de las hormonas sexuales según *Botella Llusá*⁰ y de la oxidación de los ácidos grasos no saturados según *Starling y Evans*.²⁷

Es de general conocimiento que los tratamientos alcalinizantes o acidificantes tienen resultados favorables en las enfermedades alérgicas. *Karady* y col.¹⁶ atribuyen dicho efecto a que los cambios del pH elevan los niveles sanguíneos de "resistina", una sustancia con acción antihistamínica, antiserotonínica y antikinina, aislada en la orina y confirman dicha hipótesis tratando a ratas con cloruro de

amonio (680 mg/ kg) o bicarbonato de sodio

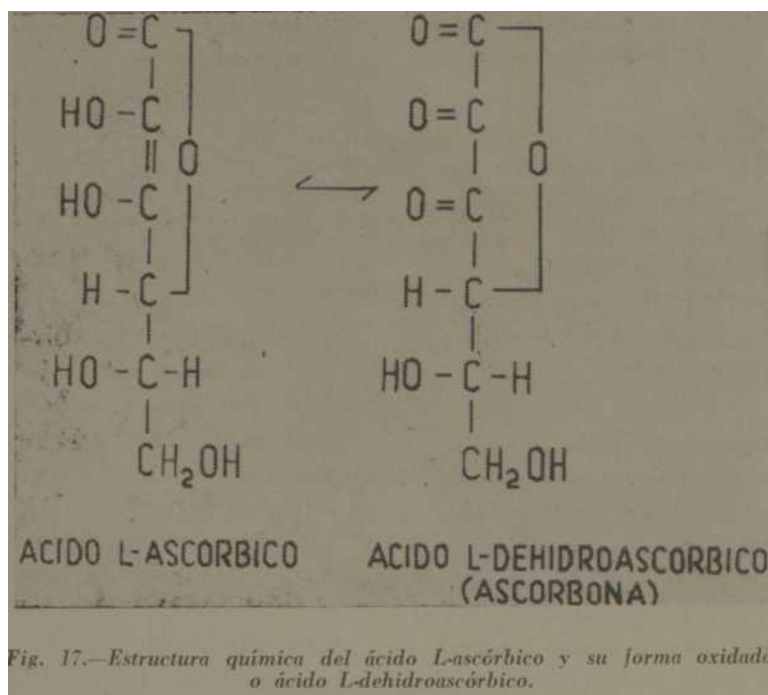
(600 mg/kg) durante 9 días por vía bucal, al cabo de los cuales los animales se sacrifican para utilizar su suero administrándolo intraperitonealmente a cobayos y protegerlos así de los efectos tóxicos de aerosoles de histamina (0.15%), serotonina (0.2%) y acetilcolina (0.6%).

Considerando el carácter acidificante que por sus propiedades reductoras tiene el ácido ascórbico (utilizado en nuestro medio con tal sentido en el tratamiento de afecciones urológicas), es lógico suponer que la administración de elevadas dosis del mismo pueda incrementar también los niveles plasmáticos de resistina en virtud de la acidificación producida.

La observación de que el ácido ascórbico puede aumentar la actividad de varias sustancias en el organismo tales como la adrenalina, colina y tiroxina resulta de una gran significación fisiológica aunque dado que in vitro el ácido ascórbico evita en alto grado la oxidación de la adrenalina por el aire (*Schroeder*,²⁵ tal vez ello pudiera explicar la potenciación observada en la acción de la adrenalina por el ácido ascórbico, la cual fue demostrada experimentalmente sobre la tensión arterial y el útero de conejo por *Kreitmair* (citado en.²⁸)

Un efecto similar reporta *Forreras*⁰ al afirmar que la adrenalina tiene mayor acción en el tratamiento del asma bronquial cuando se asocia a altas dosis de ácido ascórbico (250 a 700 mg), planteando incluso este autor utilizar como tratamiento entre las crisis asmáticas ácido ascórbico en dosis de 500 mg diarios por vía bucal o perenteral en series de una semana.

Por último, se sabe que el ácido ascórbico es un activador de los fermen-



tos desdobladores de la albúmina como la papaína (cita de varios autores alemanes en 28), la catepsina,²⁸ la arginasa²⁵ y la catalasa sanguínea.²⁸

Analizadas someramente las complejas propiedades atribuidas al ácido ascórbico, no es posible determinar en el momento actual, si su acción antiasmática reside exclusivamente en su capacidad para antagonizar a la histamina y a la serotonina a nivel de sus receptores tisulares específicos, o se ejerce compensando la insuficiencia suprarrenal relativa que algunos plantean haber demostrado, existe en el curso del asma bronquial o quizás regulando el dismetabolismo hidrocarbonado que presentan dichos pacientes, (evidenciable en la mayoría de ellos por presentar una curva plana de tolerancia a la administración de glucosa); o

mediante potenciación de catecolaminas endógenas y activación de fermentos mucolíticos, o tal vez elevando los niveles de sustancias endógenas antialérgicas ("resistina") a través de sus propiedades acidificantes.

La dilucidación definitiva del verdadero mecanismo (simple o complejo) de la acción antiasmática del ácido ascórbico es un trabajo arduo y delicado en el cual numerosas investigaciones quedan por realizar en un futuro, pero no creemos que ello deba impedir que su acción terapéutica evidentemente demostrada no sea utilizada en beneficio de gran número de pacientes, sobre todo niños expuestos a la toxicidad de las drogas actualmente en uso en estos casos.

En este trabajo participaron como colaboradores los alumnos de 4to. curso de Medicina del Hospital "Carlos J. Finlay":

Ivis Prada, Elda Molina, Roberto Caballero, Julio Prado, Carlos Fernández, Abigail César, José González, Humberto Arencibia, Ricardo Bagarotti, Pedro Azahares y Filiberto Avila.

SUMMARY

Miyares, C., et al. *Use of ascorbic acid in the treatment of bronchial asthma*. Rev. Cub. Med. 10: 5, 1971.

Ascorbic acid is a hydrosoluble vitamin to which several authors impute an antianaphylactic action. In this work it is shown that high concentrations of ascorbic acid lack of stimulant or depressive action in the smooth muscular fiber, but can inhibit the stimulant action of the histamine and the serotonin on several preparations of isolated organs highly sensible to those substances, which do not happen when the stimulation was induced by the acetylcholine or the noradrenalin. Jointly it is observed that the administration of high doses of ascorbic acid to 45 chronic asthmatic patients of both sexes and any age is capable to suppress the spasm and the bronchial hypersecretion during the asthmatic crisis and also can prevent the frequency of its apparition, without any toxic effects for the organism. The complex properties of the ascorbic acid make difficult to determine with accuracy which of those are implicated in its therapeutical action on the bronchial asthma.

RESUME

Miyares, C., et al. *L'emploi de l'acide ascorbique dans le traitement de l'asthme bronchiale*. Rev. Cub. Med. 10: 5, 1971.

L'acide ascorbique c'est une vitamine hydrosoluble à laquelle divers auteurs attribuent une action antianaphylactique. Dans le présent travail on montre que des concentrations élevées d'acide ascorbique n'ont pas d'action stimulante ou dépressive sur la fibre lisse musculaire, mais que sont capables d'inhiber l'action stimulante de l'histamine et la sérotonine sur diverses préparations d'organes isolés hautement sensibles à ces substances ce qui n'arrive pas lorsque la stimulation a été provoquée par l'acétylcholine ou la noradrénaline. Conjointement on observe que l'administration de doses élevées d'acide ascorbique à 45 patients asthmatiques chroniques des deux sexes et de quelconque âge est capable de supprimer le spasme et l'hypersecretion bronchiale pendant la crise asthmatique et prévenir aussi la fréquence de sa apparition, sans avoir des effets toxiques pour l'organisme. Les complexes propriétés de l'acide ascorbique font difficile déterminer avec exactitude quel ou quelles de ces propriétés sont impliquées dans sa action thérapeutique sur l'asthme bronchiale.

PESME

ИфеииИпец Као . .eT aji .ИрНМеHeHHe acKopCiraoboa KECJIOTh npa jie^ieHee - CpoHXHajibHOü acMH . Hevj Cub. Med. 10: 5* 1971.

ACKOpOHOBafl KHC.TOTa HBjIleTBCfl rEjipopaSTBOpEMEM BET3MEHOM KOTopaH - HeKOTOpHe aBTOpU pOBOPcHT HTO EMCST npOTHBOaHaffiimaKTH^eCKHE 3\$SKT . HacTOHman CTaTH noKashBaeT hto OjiiMMe KOHueHTpamie acK0pOHOBOK - KBCJIOTh He HMeeT CTHMJJ'DipyTODIIM HJIE jienpSCELBHEM 3(ieKTOM Ha MHEieHHOM dojiOKHe , ho MoryT HHrBOPpobaTB cTmQjmyfcitneü 3&eKT rite Tasaran e nepo tohehk Ha HenoTopue K30Jmp0BaHHie oprahHe npenapajiH BHCOKO^ycTBii- TetmiM k sthm BeraeCT. 3to ne npoHcxojiHT TaK Korja cTmvij'^auELH oöycio jjmBaji aneTmixojniHa pa HopajipeHajniHa . OjiHOBpeMeKHO BHpeM hto acKop OHOBaa KHCJioTa 45 öcwihex cTpanaxmExcH xpoHEHeckim acMOM 113 ötiesx - pojoB h H3 jibOex B03pacT .MOxH 3aKOHMifTL cna3M e öpoHxiiKBHOii rHnep

ceKpKiiHH .so Bpei.iH acMaTEPieKoro i<pii3Eca h npejiinpejafTL ^acTOTa ero - npofTBjeHHe He npeccTOBJiHH TOKmi^ecKHe cileKTE ;julh opraroi3Ma . Cjioanae CnOCOHOCTH aCKOpOHOBOfi KHCJIOTh 3aTj' ,mifliOT TOHHO OnpefleJETB KaK3H E jin KaKe H3 hex okg.3hbsiot TepaneBTineckii sqieKT Ha öpoHXHajibHoi acMH.

BIBLIOGRAFIA

0. —Alccasu, A.: Arch. int. Pharmacodyn. 122, 201, 1959.
1. —Ammon, R.: Biochem. Z. 93, 288, 1936.
2. —Aron. E.: J. Phvsiol. (Paris), 39, 175, 1948.
3. —Aviado, D. M.; The pharmacology of the pulraonary circulation Phorraacol. Rev. 12, 159, 1960.
4. —H i ski nri, M. S.; Glick, H.: J. Biol. Chem. 27, 113, 1936.
5. —fiotelli Llusia. J.: Endocrinología de la mujer. 3ra. edición, Ed. Científico Médica, 1961.
6. —Dawson, H.; Wcst, G. R.: Br. J. Pharmac. 10, 160, 1955.
7. —De Jalón; Bayo y De Jalón: Farmaco-terap. act. 2, 313, 1945.
8. —Forreras, P.: Medicina Interna, 6a. edición, 1962.
9. —Fitrchgolt, R. F.; Bhadrakom, S.: J. Pharmacol. Exptl. Therap. 108, 129, 1953.
10. —Fujita, I.; Edihara. //.: Biochem Z. 201, 290, 1937.
11. —Giroud. A.: Bull. Soc. Fr. Chim. Biol. 21, 1021, 1939.
12. —Herxheimer, H.: Br. J. Pharmac. 10, 160, 1955.
13. —Hockicwld, A.: Zent. inn. med. 56, 769, 1935.
14. —Hodges, J. R.; Hotslon, R. T.: Br. J. Pharmac. 39, 193, 1970.
15. —Horpacsy, G.; Karady, S.: J. Pharm. Pharmacol. 16, 769, 1964.
16. —Jensen, K. B.; Sund. R. B.: Acta Pharmac. et Toxicol. 17, 161, 1960.
17. —Leonrd, B. E.: J. Pharm. Pharmacol. 17, 755, Rev. Culi. Med. 10: 487-504, Sep-Oct. 1971
18. —Lucas, R. A.: Chemistry and Pharmacology of Rauwolfia alkaloids. p. 158. In Progre s in Medicinal Chemistry (Ed. Ellis, G. P. and West, G. B.). London: Eu.terworths, 1963.
- 1?. —Magnus, R.: Arch. Physiol. Norm. Path. 102, 103, 1904
21. — Mathé. A. A.; Knapp, P. H.: New Eng- jand J. Med. 281, 234, 1969.
22. —MiUer, D. C.; Everett, J. W.: Endocrino* logy, 42, 421, 1948.
23. —Naranjo, P.: Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 8L 11, 1952.
24. —Neuweiler, W.: Z. Vitjorsch. 11, 88, 1941.
25. —Rosa, L.; Parenti, G. F.: Rass, Fisiopat. Clin. Terap. 22, 695, 1950.
26. —Roehmer, P.; Bessonoff, H.; Stoerr, J.: Comp. rend. soc. biol. 116, 1314; 121, 987, 1934.
27. —Starling, and Lovatl Evans: Principies of human physiology. 13th. ed. Hugh Davson and Grace Eggleton. J. and A. Churchill Ltd. 609-611.
23. — Stepp, IV.; Kühnau, J.; Schroeder, H.: Las vitamina y sus usos clínicos. 1937. Ed. española de la revista de información terapéutica Leverkusen (Alemania).
29. —Tonulti, W.; Piate, W. P.: Arch. Gynak. 36, 164, 1937.
33. —Van Niekerk, J. Allergy. 8. 446, 1937.
31. —Winkler, H.; Bindar, A.: Zbl. Gynak. 62, 2738, 1938.