

**UNIVERSIDAD AUTONOMA DE QUERETARO**

ESCUELA DE CIENCIAS QUIMICAS

*Biblioteca Central*

UNIVERSIDAD AUTONOMA DE QUERETARO

**METABOLITOS DEL TRIPTOFANO  
EN EL CANCER**

**T E S I S**

que para su Examen Recepcional

Presenta el Alumno

**CUAUTHEMOC CHAVEZ T.**

QUERETARO, QRO.

1 9 6 4

No. Reg. H53553

TS

Clas. 616.994

C512m

Con amor a mis padres,  
quienes tpo me lo han  
dado

*Biblioteca Central*  
UNIVERSIDAD AUTONOMA DE QUERETANO

Para ti

Fraternalmente a mis  
hermanos

A mi tío Rafaelito

*Biblioteca Central*  
UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE QUERÉTARO

A mi abuelita

A mi tío Ignacio

Al H. Jurado Calificador:

Al poner bajo la benevolencia sancion de ustedes este modesto trabajo me permito hacer solo constar que lo laborioso del mismo, así como principalmente el gasto económico que me implica, me han impedido presentar un número mayor de casos.

Pero quizá quede abierto un camino para nuevas investigaciones, propias y ajenas.

Cuauhtemoc Chávez Trejo

## PALABRAS DE GRATITUD

Esta tesis ha sido efectuada por amor a Dios, a quien pongo en un sitio privilegiado, sin cuya colaboracion hubiera sido imposible la elaboracion de este trabajo y a quien se la dedico en justo homenaje a su infinita bondad.

Cuauhtemoc Chavez Trejo

COLABORACION

Maestra señorita Q.F.B. Zoila Montes, que dirigió este trabajo, y a quien, por su palabra de aliento, le reitero mi agradecimiento.

Dirección del Hospital Civil Regional de Queretaro

Raymond R. Brown, Director asociado de el Hospital Para Investigaciones Del Cáncer, de la Universidad de Wisconsin, quien tuvo la gentileza de donar una muestra de L-Quinurenina, de la que usa para sus investigaciones, así como también 10 de sus trabajos más recientes.

Centro de Investigaciones y de Estudios Bibliográficos del Instituto Politécnico Nacional (Hemeroteca), de donde se obtuvo la literatura para este trabajo.

Nutritional Biochemical Corporation, 21010 Miles Ave., Cleveland, Ohio, U.S.A.

Dade Reagent Inc., Durango 104-A, Mexico D.F.

Proveedor Científico, Amores 1550, Mexico D.F.

Hoffman Printer de Mexico, Artículo 123 No. 128 Mexico, D.F.

I./-INTRODUCCION Y ANTECEDENTES

II.-METABOLITOS DEL TRIPTOFANO

III.-METABOLISMO DEL TRIPTOFANO

IV.-MATERIALES Y METODOS

V.-HISTORIAS CLINICAS Y GRAFICAS DE LOS CASOS ESTUDIADOS

VI.-DISCUSION Y CONCLUSIONES.

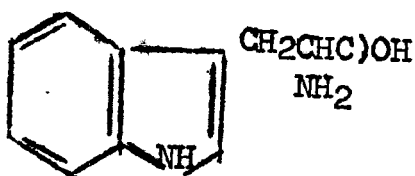


CAPITULO I

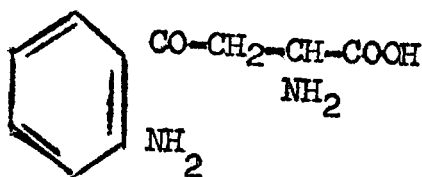
INTRODUCCION Y ANTECEDENTES

Varios autores han reportado diversas investigaciones sobre la eliminacion de los metabolitos del triptofano en la orina, con o sin la adicion de triptofano en la dieta (1,2,3,4,): Musajo, Ginouliac, Makino y Dalgliesh

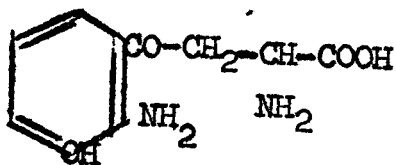
La orina de persona normales usadas como control contiene solamente muy pequeñas cantidades de acidos quinurenicos(VI) y xanturenico (VII). En otros pacientes es significativa la excrecion de quinurenina y acido xanturenico, tanto como acido antranilico(IV) y 3 hidroxiantranilico(V). Ocasionalmente la quinurenina (II) y la 3 hidroxiquinurenina(III), fueron tambien excretadas: Musajo en 1956 (5).



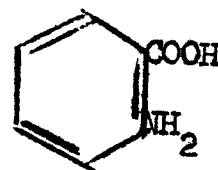
TRIPTOFANO



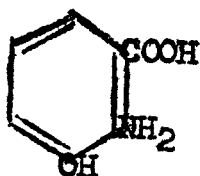
II



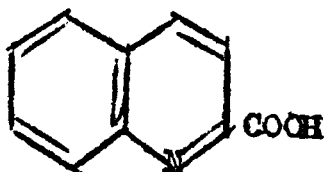
III



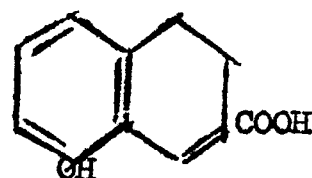
IV



V



VI



VII

Estos metabolitos han sido perfectamente bien identificados en orina humana, exhibiendo una marcada diferencia en sus propiedades y en su estructura química ( 6 ) . Recientemente ha sido de interés la relación que existe entre estos metabolitos, ciertas enfermedades y deficiencias de vitaminas: Musajo y Dalglish en 1955 y 1956 ( 5,7, y 8 ).

El problema de esta excreción espontánea de los productos de la degradación biológica del triptofano en la orina humana, ha sido estudiado en individuos afectados de diferentes enfermedades neoplásicas ( Cáncer de la piel, intestino, útero, etc ) los cuales fueron sistemáticamente examinados por Musajo en 1956 ( 5 ).

- Estos metabolitos han sido también investigados, no solamente en tuberculosis aguda y enfermedades febriles ( 4 ) o enfermedades hemoblásticas como la anemia hipoplástica congénita (5,10) sino además en la eritrogenénesis imperfecta (9), que es un raro tipo caracterizado por una hiperplasia eritroide.

Kotake y Tani ( 1952 ) han reportado la excreción en diabetes tratada con insulina . Dalglish (1952-1953) demostró que una relación útil sobre las vitaminas B y los metabolitos del triptofano, puede ser obtenida por examen de dichos metabolitos excretados después de la ingestión de triptofano en las deficiencias por vitaminas.

Wachstein y Löbel en 1954 (11) demostraron que la mujer embarazada exhibía un incremento en la excreción urinaria de los metabolitos del triptofano y estos autores comentaron sobre la similaridad de los cromatogramas en papel de orinas de mujeres embarazadas y la deficiencia de piridoxina en ratas .

Varios de estos metabolitos fueron excretados en grandes cantidades, Brown y colb. en 1958, en lupus eritematoso (13) . Los pacientes con dermatitis atopica, distrofia muscular, ataxia de Friediech y diabetes melitus excretaron cantidades normales de los metabolitos : Brown en 1959 (12,13) .

La excrección urinaria de estos metabolitos fue cuantificada también por Flinn y colb en 1964 en pacientes con artritis reumatoide ( 14 ) .

REFERENCIAS

- 1.- L. MUSAJO, A. SPADA AND D. COPPINI, J. BIOL. CHEM., 196 (1952) 185
- 2.- E. GINOULIAC AND P. SENSI, ACTA VITAMINOL, 5 (1951) 2
- 3.- K. MAKINO, K. SATOH, T. FUJIKI AND KAWAGUCHI, NATURE 160, 1952: 977.
- 4.- C.E. DALGLIESH AND S. TEKMAN, BIOCHEM. J. 54 (1953) XIV AND 56 (1954) 458
- 5.- L. MUSAJO, C.A. BENASSI AND A. PARPLOJA, CLIN. CHIM. ACTA VOL. 1 (1956) 229
- 6.- S.L. TOMPSETT, CLIN. CHIM. ACTA VOL 4 (1959) 411
- 7.- C.E. DALGLIESH, BIOCHEM. J. 61 (1955) 334
- 8.- C.E. DALGLIESH, BIOCHEM. J. 61 (1955) 328
- 9.- CATHIE, I.A.B., ARCH. DIS. CHILD 25, 313 (1950)
- 10.- DIAMOND, L.K. AND BLACKFAN, K.D. AMER. J. DIS. CHILD 56, 4 54 (1938)
- 11.- WACHSTEIN, M. AND S. LOBEL (1954) PROC. SOC. EXP. BIOL. MED. 86 : 624
- 12.- DISORDERS OF TRYPTOPHAN METABOLISM, UNIV. MICH. BULL. 24: 461, 1958
- 13.- BROWN, R.R. AND PETERS, H.A. NEUROLOGY 9: 456, 1959
- 14.- J.H. FLINN, J.M. PRICE, N. YESS AND R.R. BROWN, ARTHRITIS AND RHEUMATISM, VOL. 7 No 3 (1964) 201

6-13-

CAPITULO II

METABOLITOS DEL TRIPTOFANO

La presente investigación está limitada a los siguientes metabolitos :

AMINAS AROMATICAS DIAZOTIZABLES : Quinurenina y Acido Antranílico.

#### QUINURENINA:

Fue descubierta por Kotake y colaboradores en 1931(1) e identificada por Butenandt y colaboradores en 1941 (2). Su existencia fue dudosa hasta que se demostró en 1956 que aparece en la orina como tal (3,4,5,6).

Porter y colaboradores en 1948 demostraron la presencia de quinurenina, con el ácido quinurenico y el ácido xanturenico, en la orina de ratas con deficiencia en piridoxina (7).

La quinurenina fue investigada posteriormente por Dalgliesh en 1953(8) en un gran número de casos de diabetes, y en algunos pacientes no fue observada esta excreción. La irregularidad de la excreción de esta quinurenina, junto con la 3-hidroxiquinurenina, fue observada por Musajo y colaboradores en 1955 en pacientes con enfermedades neoplásicas (9). El mismo investigador en 1956 encontró en pacientes con enfermedades hemoblásticas grandes cantidades de las dos quinureninas (10).

Más recientemente la excreción de quinurenina ha sido observada por Bett y colaboradores en 1962 (11) y por Flinn y colaboradores en 1964 en pacientes con artritis reumatoide.

ACIDO ANTRANILICO:

Kotake y Nokayama en 1941 ( 12 ) reportaron que despues de la inyeccion de trippofano o quinurenina en gatos, estos tuvieron un incremento en la reaccion de el acido antranilico en la orina.

El acido antranilico tiende mas a acumularse en cantidades excesivas en las deficiencias por riboflavina, confirmadas por Charconet y Mason ( 14,15 ) en 1953 .

Cuando el acido antranilico fue dado oralmente por Boyland en 1955 a los gatos, la mayoria fue excretada como acido orto-aminohipurico, con solo trazas de acido antranilico libre (13).

Fue notada, tambien , la aparicion de este acido en diagnostico de anemia y diferentes tipos de enfermedades hemoblasticas por Musajo y colaboradores en 1956 ( 9 )



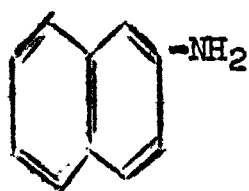
REFERENCIAS.

- 1.-KOTAKE ,Y.Z. PHYSIOL. CHEM. (HOPPE-SEYLER'S )195:130,1931
- 2.-B UTENANDAT,WEICHERT ,WEIDEL AND DERJUGIN,PHYSIC CHEM. 279 :  
27,1941
- 3.-DALGLIESH AND TEKMAN S. BIOCHEM. J. ( LONDON ) 54 ,No. 2,1953
- 4.-GINOULIAC, BOL. SOC. ITAL. BIOL. SPER 27:273,1951
- 5.-KNOX, BIOCHEM. J. LONDON. 53 379:1953
- 6.-SPACEK,NATURE 172 : 204,1953
- 7.-PORTER,CLARCK AND SILBER ARCH. BIOCHEM. 18 (1948 ) 339
- 8.-DALGLIESH AND TEKMAN BIOCHEM. VOL. 56 (1953) 458
- 9.-MUSAJO BENASSI AND PARPLOJA NATURE 175,855(1955)
- 10.-MUSAJO BENASSI AND PARPLOJA CLINICA CHIMICA ACTA VOL I  
(1956 ) 229
- 11.-BETT ANN. RHEUMATIC DISEASE 21: 63,1962
- 12.-KOTAKE AND NAKAYAMA ,PHYSIOL. CHEM 270-76(1941)
- 13.-BOYLAND AND WILLIAMS,D.C. BIOCHEM J. 60 ( 1955)
- 14.-CHARCONET-HARDING,DALGLIESH AND NEUBERG EN,BIOL. CHEM. 53,  
513 (1953)
- 15.-MASON ,J. BIOL. CHEM ,210,513 ( 1953)

CAPITULO III

METABOLISMO DEL TRIPTOFANO

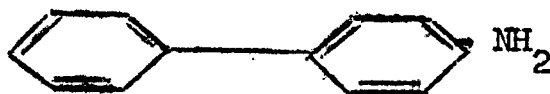
El triptofano es el precursor de varias aminas aromáticas ( 1,2), químicamente similares, sugestivas de producir cancer en el ser humano y en el perro : Hueper en 1952 ( 3 ).



2-NAFTILAMINA



BENZIDINA



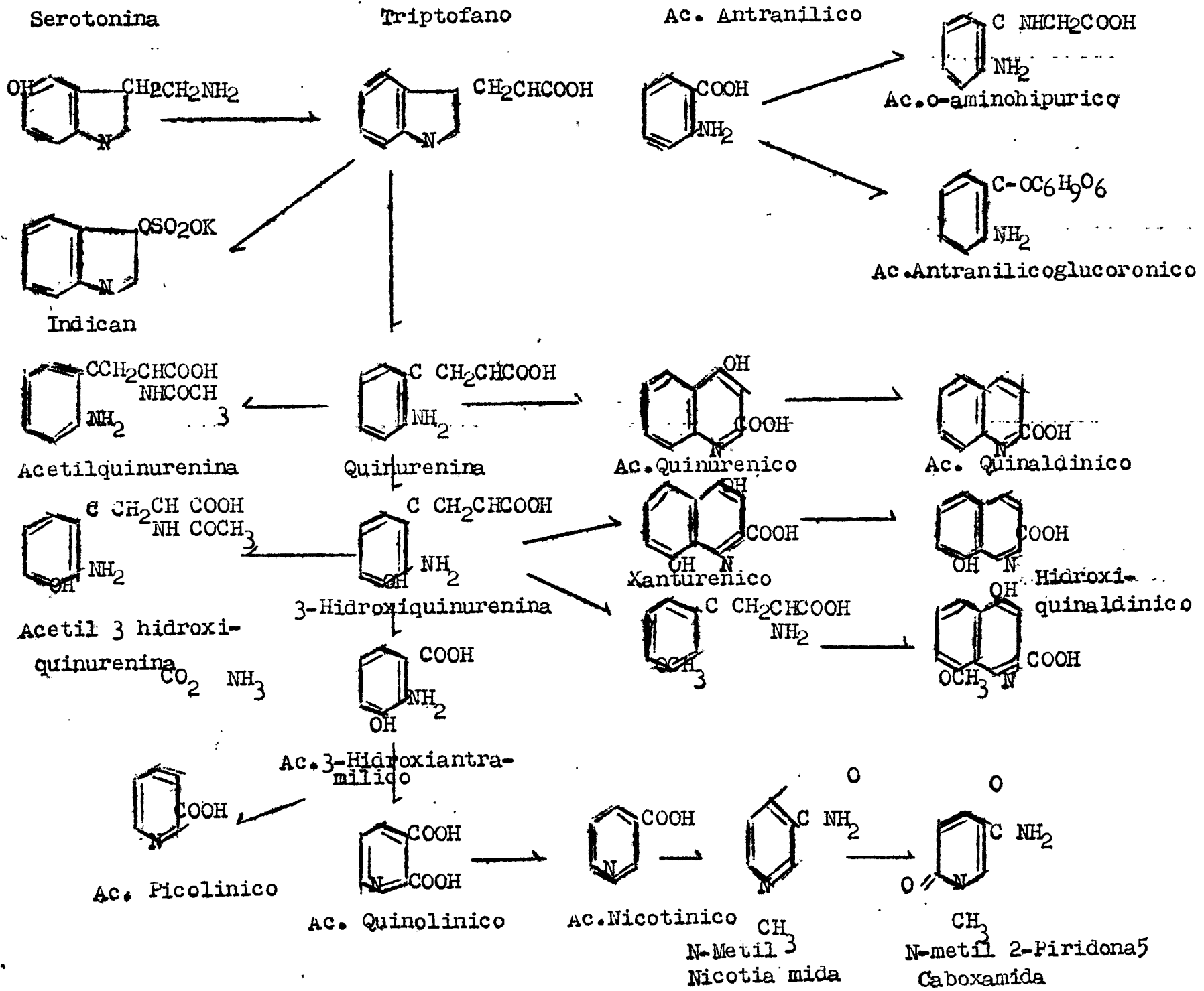
4-AMINODIFENILO

ESTRUCTURAS QUIMICAS DE AMINAS AROMATICAS QUE HAN SIDO REPOR-  
TADAS COMO CAUSANTES DE CANCER EN EL HOMBRE ; NOTESE SU PARE-  
CIDO CON VARIOS DE LOS METABOLITOS DEL TRIPTOFANO.

El camino del metabolismo implica la conversion del triptofa-  
no a varias aminas aromaticas, aminofenoles, quinolenina y de-  
rivados de la piridina ( fig. 2 )

Como se ha discutido con anterioridad por Price en los a-  
ños de 1957 a 1960 ( 4,5,6,7,8,9), varios miembros del comple-  
jo vitaminico B juegan un importante papel en la conversion  
del triptofano a nia cina ( fig. 3 )

Descripción del camino metabólico del triptofano e la vitamina Acido Nicotínico y principales metabolitos urinarios



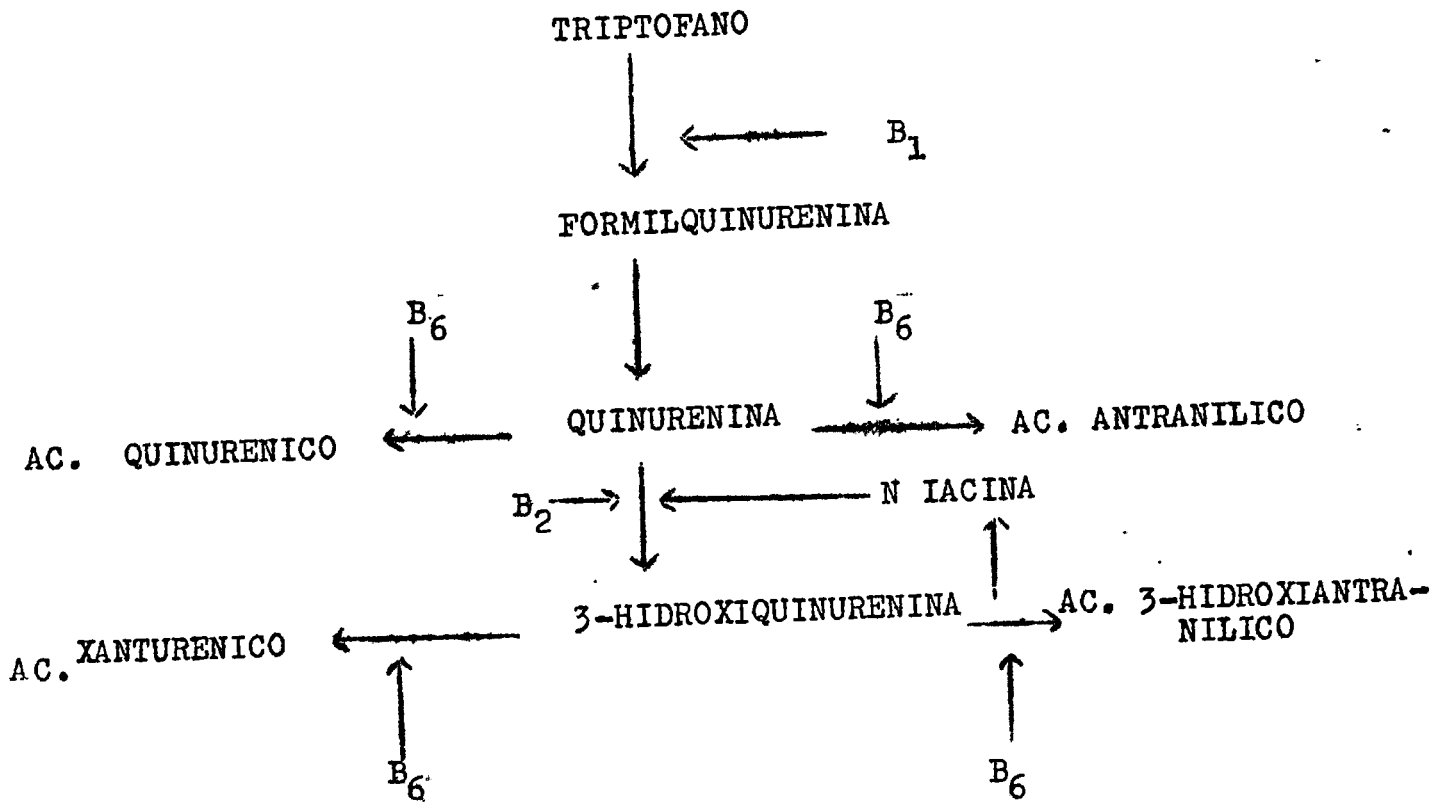
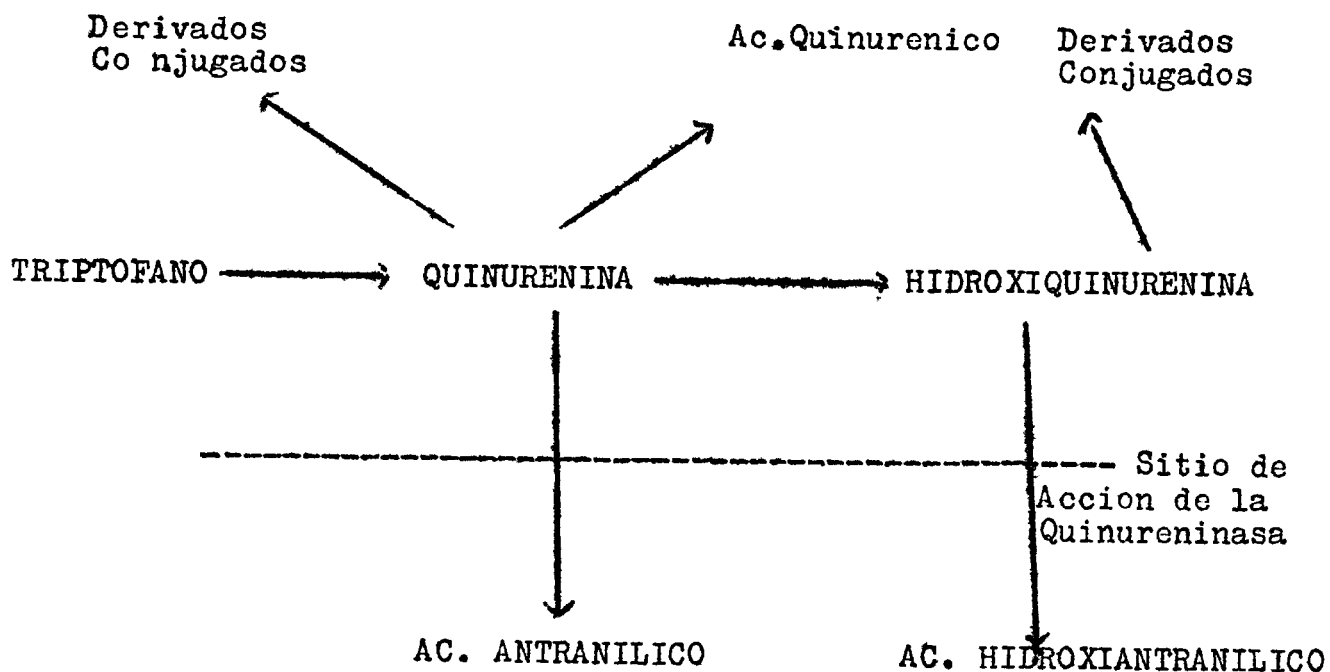


Fig 3 - SITIOS DE ACCION DE VARIOS MIEMBROS DEL COMPLEJO VITAMINICO B<sub>6</sub> DEL CAMINO METABOLICO DEL AMINOACIDO ESENCIAL, TRIPTOFANO, A LA VITAMINA NIACINA. EL PAPEL DE LA TIAMINA ( B<sub>1</sub> ) Y DE LA RIVOFILAVINA ( B<sub>2</sub> ) NO HAN SIDO CLARAMENTE ESTABLECIDOS. LA ACCION DE LA PIRIDOXINA EN ESTE CAMINO ESTA MUY BIEN ESTABLECIDO.

Es de particular interes que la vitamina niacina, en la forma de trifosfopiridin nucleotido, es esencial en el mantenimiento del camino metabolico : Price y colaboradores en 1956(10).

La quinurenina e hidroxiquinurenina son divididas por algunas enzimas como la quinureninasa ( fig 4 ).



Siendo atacada por la quinureninasa, una quinurenina puede reaccionar en tres formas:

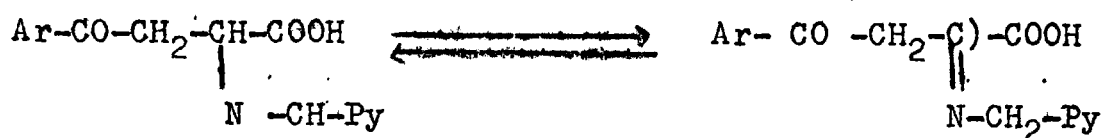
- 1.-Por una deaminacion oxidativa o trasaminacion
- 2.-Por conjugacion involucrando uno o mas de los llamados mecanismos de "desintoxicacion".
- 3.-Por oxidacion, dando hidroxiquinurenina.

La ausencia de apreciables cantidades de acido quinurenico de orinas de sujetos normales, sugiere que la reaccion # 1 es cuantitativamente de gran importancia.

La ausencia de apreciables cantidades de acido antranilico o de sus derivados, sugiere que en la orina no estan presentes suficientes cantidades para ser sometidas a la accion de la quinureninasa y ser cuantificadas.

Gran parte de la quinurenina normal aparece por la via # 3 a hidroxiquinurenina. Los resultados a base de una dieta en triptofano consisten en este punto de vista :Dalglish, 1954 .

La hidrolisis directa de la hidroxiquinurenina es una probable ruta para la formacion del 2-amino-3-hidroxiacetofenona. La particion que sufre uno de los lados del carbon metilico, en la ruta normal del metabolismo de la hidroxiquinurenina, es por la enzima quinureninasa, siendo formado el acido hidroxiantranilico y la alanina. La reaccion requiere fosfato de piridoxal como coenzima, efectuandose la trasaminacion principal de hidroxiquinurenina a acido xanturenico. Al parecer es muy probable que en esta reaccion intervenga una base de Schiff que puede tautomerizarse como sigue :



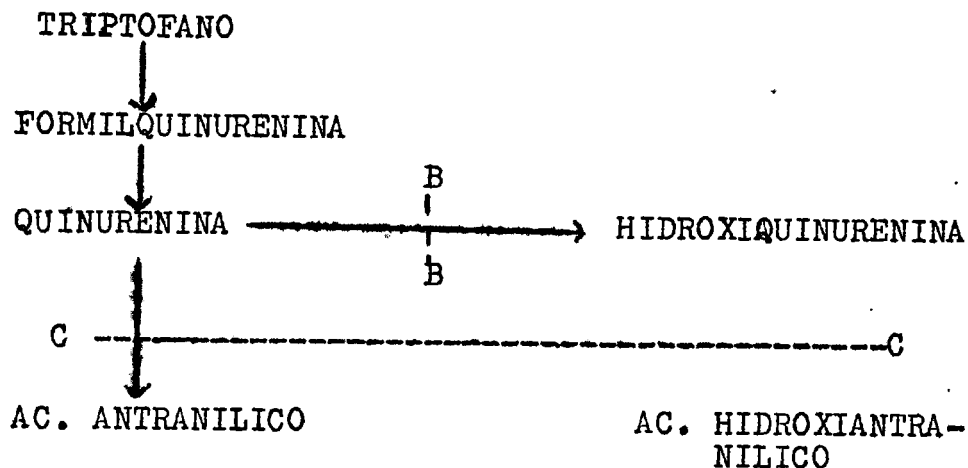
Donde Ar representa el grupo 2-amino-3-hidroxifenilo y Py-CHO representa el fosfato de piridoxal: Metzler, Ikawa y Snell, 1954; Longenecker y Snell, 1955; Dalglish, 1955 ( 11 ).

Metzler y colaboradores en 1954(12) propusieron que la forma activa del fosfato de piridoxal puede ser un complejo con el sustrato y cation polivalente, y parecia razonable sugerir - que(5,6,7,8,) un balance desequilibrado de cationes polivalentes puede afectar la actividad de la piridoxina en este sitio.

Snell sugirio que el fosfato de pirodoxal es la coenzima en la trasaminacion, pero esta coenzima puede ser aparentemente

natural o inafectada por una degradacion de deficiencia de deficiencia de vitamina B<sub>6</sub> dependiente de enzimas.

En el esquema siguiente la piridoxina corresponde al estado marcado C---C y la rivo flavina probablemente al estado marcado

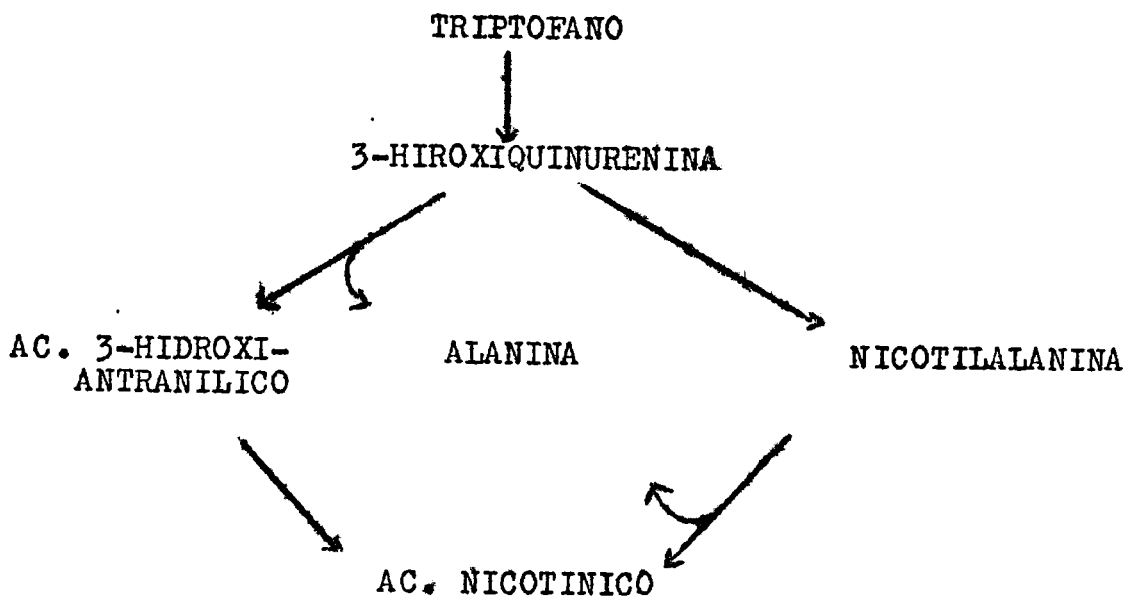


B--- B (Charconet -Harding 1953) y la tiamina al estado marcado A---A. Esto demuestra que la deficiencia de tiamina inhibe la formación del sustrato, dependiente de la reacción de la piridoxina. A esto se debe la función de la conversión de triptofano a formilquinurenina, estado marcado A...A, o en la formación de quinurenina a formilquinurenina. De esto se deduce(11) que la tiamina influye sobre el metabolismo del triptofano en el estado A...A. Pero ello no muestra que el efecto es directo, como por ejemplo si la tiamina esta funcionando como un factor de parte de un factor coenzimatico: Dalgliesh en 1955.



Se ha sugerido la participacion de la tiamina en otras reacciones de descarboxidacion de alfacetoacidos, siendo normalmente considerada ser esta su primera funcion.

Considerables evidencias han sido obtenidas de que el acido 3 hidroxiantranilico y el acido quinolinico pueden ser convertidos a niacina. (13). Generalmente la baja produccion de niacina de estos compuestos sugiere que pueden existir otros caminos de triptogano a niacina. De este modo la quinurenina o hidroxiquinurenina pueden ser convertidos a niacina por intermediarios como la nicotilalanina, via oxidacion, ocurriendo lo mismo con el acido 3 hidroxiantranilico.



CAMINO IMPORTANTE EN LA DEGRADACION DEL  
TRIPTOFANO

Para probar esta hipótesis, la nicotinalanina fue sintetizada y probada como un simple precursor de la niacina en la rata y preparaciones de tejidos: Decker, Brown, Price, 1963.

REFERENCIAS

- 1.-MEHLER AND Mc ELROY AND GLASS . AMINO ACID METABOLISM, BALTIMORE ( 1955 ) 882
- 2.-DALGLIESH, C.E. QUART . REV ( LONDON ) 5,227 (1954 )
- 3.-HUEPER W.C.A., ARCH. PATH. & LAB. ,475 (1954 )
- 4.-PRICE, J.M. UNIV. MICHIGAN M. BULL 24:461 (1958)
- 5.-PRICE J.M. PROCEEDING OF THE TWELFTH RESEARCH CONFERENCE AMERICAN MEAT INSTITUTE FOUNDATION. UNIVERSITY OF CHICAGO p.47 ( 1960 ).
- 6.-PRICE J.M. AND R.R. BROWN, IN : METAL-BINDING IN MEDICINE LIPPINCOTT ,1960 p. 179
- 7.-PRICE J.M. , R.R. BROWN AND H.A. PETERS NEUROLOGY 9 : 456 1959
- PRICE J.M., R.R. BROWN J.G. RUKAVINA C. MENDELSON AND S.A.M. JOHNSON, J. INVEST. DERMAT. 29:289 ,1957
- 9.-PRICE J.M., J.B. WEAR, R.R. BROWN, E.J. SATTER AND C. OLSON J.UROL .83:376,1960
- 10.-DE CASTRO, F.T.J.M., PRICE AND R.R. BROWN J. AM. CHEM. SOC. 78:2904,1956
- 11.-C.E. DALGLIESH J. BIOL. CHEM. 328,1955
- 12.-METZLER, D.E.M. IKAWA AND E.E. SNELL J.AM. CHEM. SOC. 76:648,1954
- 13.-PRICE J.M. , BROWN R.R. AND LARSON F.C., J.CLIN. INVEST. 36:1600,1957

CAPITULO I V

MATERIALES Y METODOS

CAPITULO I V

MATERIALES Y METODOS

## MATERIALES Y METODOS

Una gran variedad de metodos (1,2,3,4,)han sido empleados en la determinación de los metabolitos del triptofano: cromatografia - en papel, separacion cromatografica siguiendo la espectrofotometria por luz ultravioleta, cambio ionico de resinas por efecto - de separacion, etc. La presente investigacion esta limitada a la determinacion de los siguientes metabolitos:

Aminas Aromaticas Diazotisables: Quinurenina y Acido Antranilico.

## SUBSTANCIAS AROMATICAS DIAZOTISABLES:

Cualquier tecnica implica diazoticion (6) con acido nitrico en solucion acida, seguida de copulacion con N-(1-naftil) dihidrocloruro de etilendiamina Tomsett (1959)

El proceso de cupulacion es rapido (maximo 10 min) en el caso de aquellas aminas aromaticas diazotisadas con un sustituyente en la posicion para, pero se retarda (maximo en dos horas) en el caso de que estos tengan un sustituyente en la posicion orto

## QUINURENINA:

Varios metodos han sido sugeridos, desde el de Kotake y cold - en 1933 (7), Otani y cold en 1941 (8), Porter y cold en 1947 (9) hasta el de Spacek en 1956 (10) que es el mas simple y sensitivo. Esta basado sobre la descomposicion alcalina

con hidroxido de sodio produciendo ortoaminoacetofenona que es gradualmente destilada, siendo determinacion este contenido de aminas por la tecnica de Bratton y Marshall.

**METODO:**

El proceso de destilación se lleva a cabo en un aparato de vidrio que consta de un frasco de destilación de 100 c.c. unido a un condensador de agua fria. En el frasco de destilación se introducen:

- 1.-10 c.c. de orina acida hidrolizada.
- 2.-30 c.c. de agua destilada.
- 3.-5 g. de hidroxido de sodio.

La mezcla es llevada hasta ebullición hasta que se obtiene 20- c.c. de destilado.

A 10 c.c. de destilado se le agregan:

- 1.-), 2. c.c. de acido clorhidrico 10 N.
- 2.-1 c.c. de nitrito de sodio al 0.1 %
- 3.-Se esperan 5 min. y se agrega:
- 4.-1 c.c. de sulfamato de amonio al 0.5. %
- 5.-Se esperan 5 min. y se agregan:
- 6.-1 c.c. de dihidrocloruro de N(I-naftil)etilendiamino.
- 7.-Se esperan dos horas y se obtiene el desarrollo del color siendo leida la absorcion usando un filtro de 540 mu y un -- blanco.

El Standar, conteniendo 25, 50 y 100 ug de quinurenina, es fijado al mismo tiempo, siendo usado el procedimiento anterior --

### ACIDOS AMINOBENZOICOS:

Ambos acidos, orto y para aminobenzoico, se encuentran en la orina, y ambos producen compuestos de color similar, despues de la diazotación y copulación. Previas investigaciones han sido notado que:

I.-Con acido para aminobenzoico, el maximo de intensidad de color es alcanzado 15 min. despues de la cupilación y restos inalterados para un minimo de 2 horas.

II.-Con acido ortoaminobenzoico (Acido Antranilico), el maximo de intensidad de color no es alcanzado hasta dos horas despues de la cupulación y 15 min. despues de la copulación el 20 % del maximo de intensidad ha sido obtenido.

Una Previa diazotación y copulación es necesario al efectuar una separación de acidos aminobenzoicos de la orina y tambien la eliminación de las sustancias que interfieren. Brown y Price (11) han usado el intercambio de iones en resinas. En la presente investigación la orina acida es extraída con eter y los sus-tratos, cuando contienen sustancias que interfieren, son expulsados. La orina residual es ajustada a un Ph de 3.0 y nuevamente con eter.

El residuo de esta extracción con eter es entonces examinado por la tecnica de diazotación y de copulación. El resultado indica el contenido de acido aminobenzoico.

METODO:

- 1.- Se colocan 10 c.c. de orina acida hidrolizada en un cilindro de vidrio graduado ó probeta de 50 c.c. y tapado.
- 2.- Se efectuan 4 extracciones sucesivas con 40 c.c. de eter cada una.
- 3.- El contenido del cilindro, con el eter agregando, es agitado durante dos minutos.
- 4.- El eter es entonces extraido y descartado.
- 5.- Al residuo se agrega 0.5 gr. de aglicina.
- 6.- Se ajusta el Ph a 3.0 por la adición de hidroxido de sodio Normal.
- 7.- Se efectuan entonces tres extracciones con 80, 40 y 40 c.c. de eter.
- 8.- Despues de la adición del eter el contenido es agitado por dos minutos.
- 9.- Los extractos de eter son eliminados con una pipeta y evaporados a sequedad.
- 10.- Al residuo son agregados: 10 c.c. de agua.
- 11.- 0.2 c.c. de acido clorhidrico 10 normal y
- 12.- 1 c.c. de nitrito de sodio al 0.1. %
- 13.- Se deja reposar 5 minutos.
- 14.- Se le agrega 1 c.c. de sulfamato amonico al 0.5 %
- 15.- Se deja reposar 5 minutos.
- 16.- Se le agrega 1 c.c. de solución de dihidrocloruro de N- (I-naftil) etilendiamino.
- 17.- las lecturas se efectuan a los 15 y 120 minutos despues del reactivo para copulación, usando un filtro de 540 mu.



Los standar, conteniendo 10, 20 y 40 ug de acido para aminobenzoico y 20, 40 y 80 ug, de acido ortoaminobenzoico, son fijados al mismo tiempo.

REFERENCIAS.

- 1.-MUSAJO, C.A. BENASSI AND PARPLOJA CLIN.CHIM.ACTA I (1956) 229
- 2.-C.E.DAIGLIESH AND.S.TEKMAN, BIOCHEM.J.56 (1954)458
- 3.-C.E.DAIGLIESH, BIOCHEM.J.61 (1955) 334
- 4.-C.E.DAIGLIESH BIOCHEM.J.61 (1955)328
- 5.-R.R.BROWN AND.J.M.PRICE J.BIOL.CHEM.219 (1956)985
- 6.-S.L.TPMSETT CLIN.CHIM.ACTA 4 (1959)411
- 7.-S.O.OTANI, N.NISHINO AND K.IMAI, Z.PHYSIOL,CHEM., 270 (1941)60
- 8.-Y.KOTAKE AND.M.KAWASE Z.PHYSOIL.CHEM.214 (1933)6
- 9.-C.C.PORTER. I.CLARCK AND.R.H.SILBER.J.BIOL.CHEM 167 (1947)573
- 10.-M.SPACECK, CANAD.J.BIOCHEM AND PHYSIOL, 32 (1954)604

CAPITULO V

HISTORIA CLINICA Y GRAFICAS DE LOS CASOS ESTUDIADOS

EXPEDIENTE : # 2611

DIAGNOSTICO: Carcinoma Ductal Infiltrante de la Glandula Mamaria

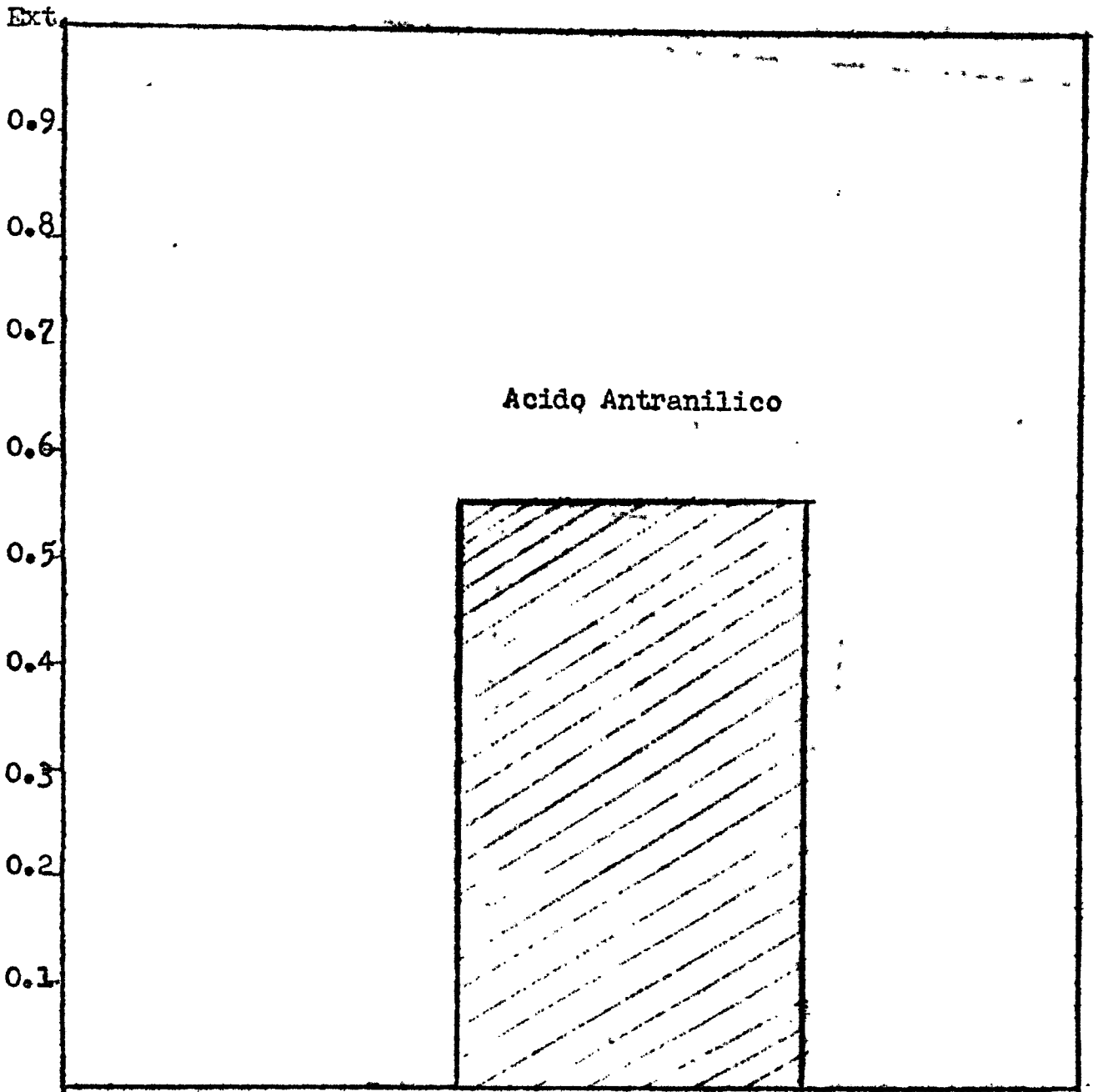
PADECIMIENTO ACTUAL. FECHA DE COMIENZO. PRINCIPALES SINTOMAS:

Inicia su padecimiento hace aproximadamente cuatro me ses con dolor en el pecho, sobre la mama derecha. Se acompaño de sensación caliente y dolorosa.

Glandula derecha hipertrofica, con aumento de pezon, presenta zonas induras, irregulares de forma, dolorosos a la palpación en to da la glandula.

Presenta una zona axilar infectada, de 1.5 cm. de diametro, dolorosa a la palpación.

EXPEDIENTE # 2611



19.5 ug

Conct.

EXPEDIENTE:# 2784

DIAGNOSTICO: Carcinoma cervico Uterino.

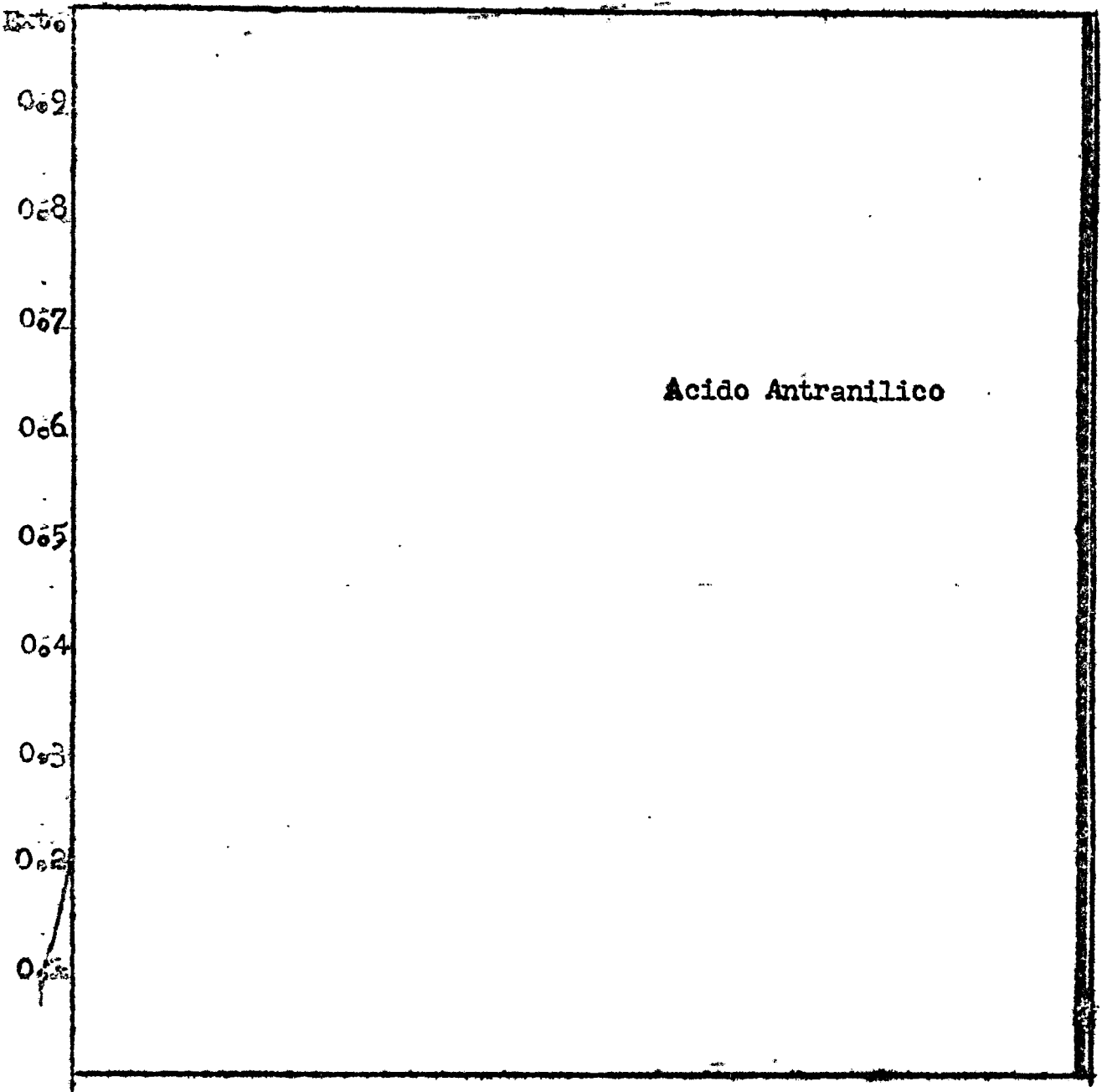
PADECIMIENTO ACTUAL. FECHA DE COMIENZO. PRINCIPALES SINTOMAS:

Sintomas: Metrorragia, Dolores abdominales, Dolor Precardial.

Ingresa el paciente que desde hace 30 días presento metrorragia aparentemente sin causa alguna, de aproximadamente 500 c.c. con una duración de más de 15 horas, parandole espontaneamente por día, y desde entonces a la fecha el sangrado ha sido persistente aunque en poca cantidad. En un principio presento vomito durante el primer día.

A los tres días de iniciado el padecimiento presento dolores -- abdominales, siendo de tipo colico; siendo más intensos cuando aumentaba el sangrado, igualmente a la hora de defecar y en general con cualquier ejercicio, y desaparecia espontaneamente. Actualmente se presenta una o dos veces al día.

EXPEDIENTE # 2784



59 mg  
Conc

EXPEDIENTE: # 2616.

DIAGNOSTICO: Carcinoma cervico Uterino bien Diferenciado.

PADECIMIENTO ACTUAL. FECHA DE COMIENZO. PRINCIPALES SINTOMAS:

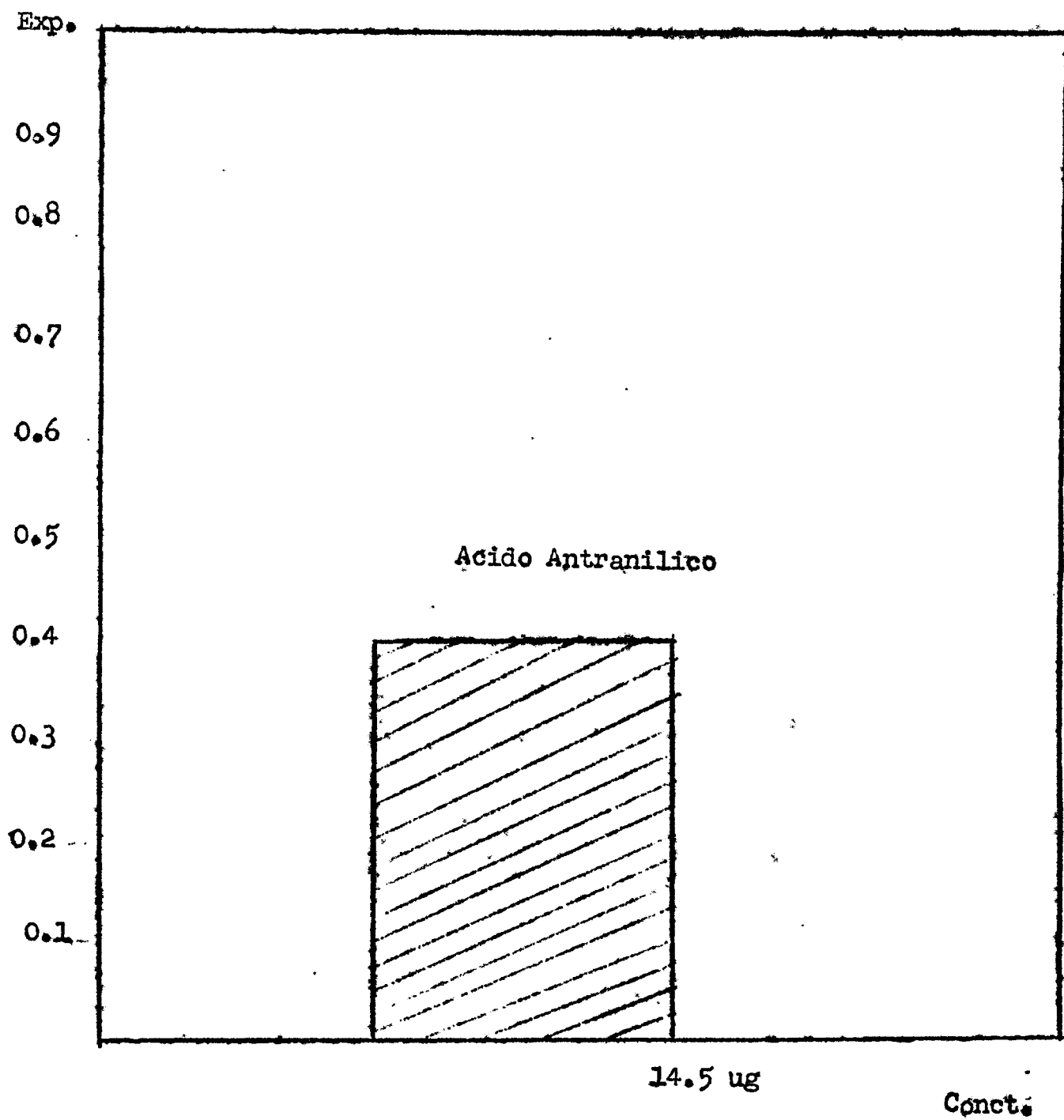
Empieza su padecimiento en enero con leucorrea blanca, abundante, de olor fetido, que paulatinamente se fue tornando en sangrado abundante.

Dolorcs hipogastricos punzantes abundantes.

En la exploración ginecologica se encontro vulva de multipara, vagina amplia, elastica de superficie normal, fondos de saco libre, cuello abierto.



EXPEDIENTE # 2616



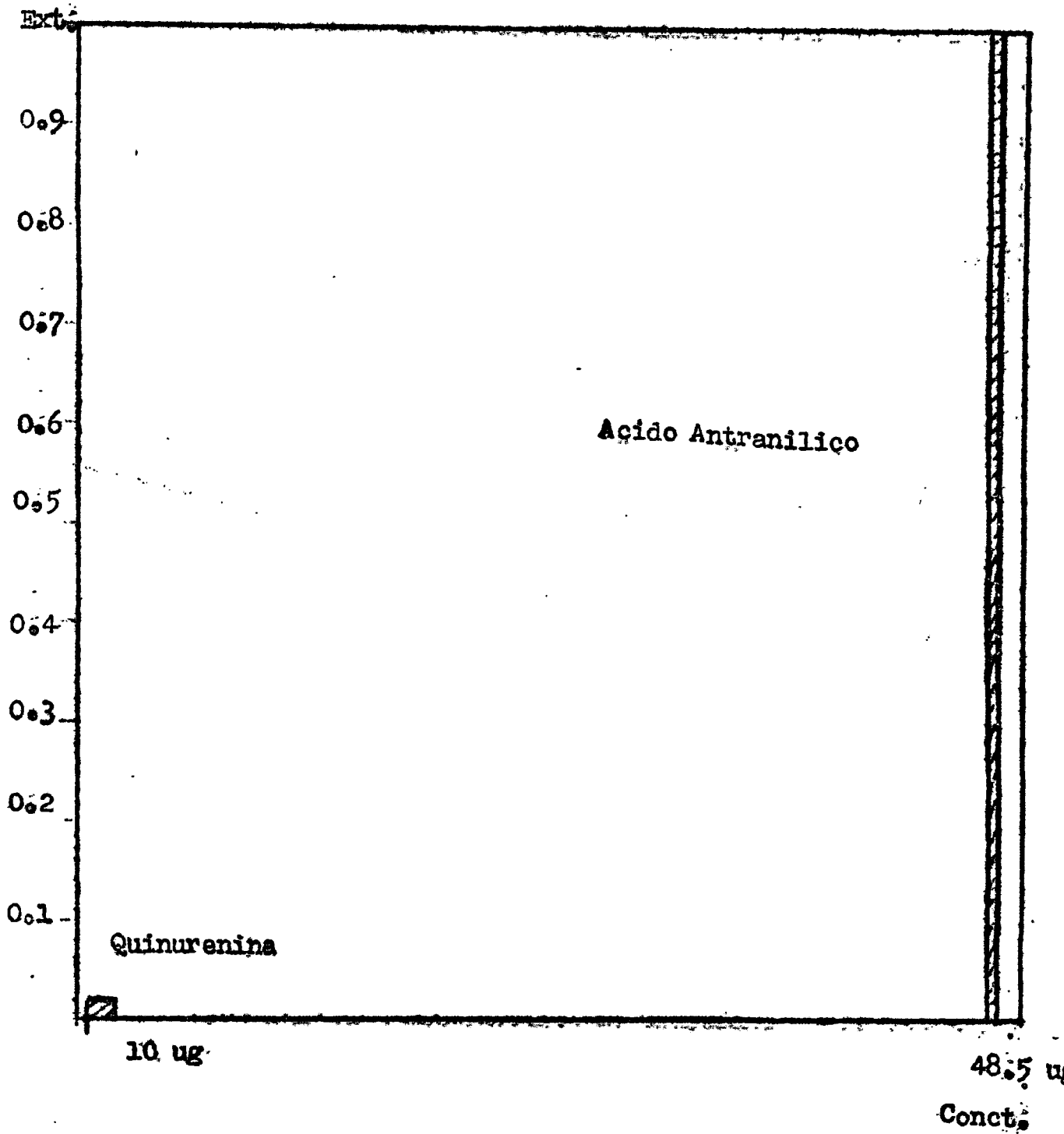
EXPEDIENTE: # 1165

DIAGNÓSTICO: Carcinoma cervico Uterino.

PADECIMIENTO ACTUAL. FECHA DE COMIENZO. PRINCIPALES SÍNTOMAS:

Comienza su padecimiento hace aproximadamente un año, con flujo vaginal abundante, de color blanco amarillento, de olor fetido y constante, continuando hasta Enero del presente año en que el flujo se acompaña de sangre abundante y de olor fetido, con bastantes coágulos, y que se acompaña de dolor lumbar y en ambos miembros de los muslos.

EXPEDIENTE # 1165



EXPEDIENTE: # 1709

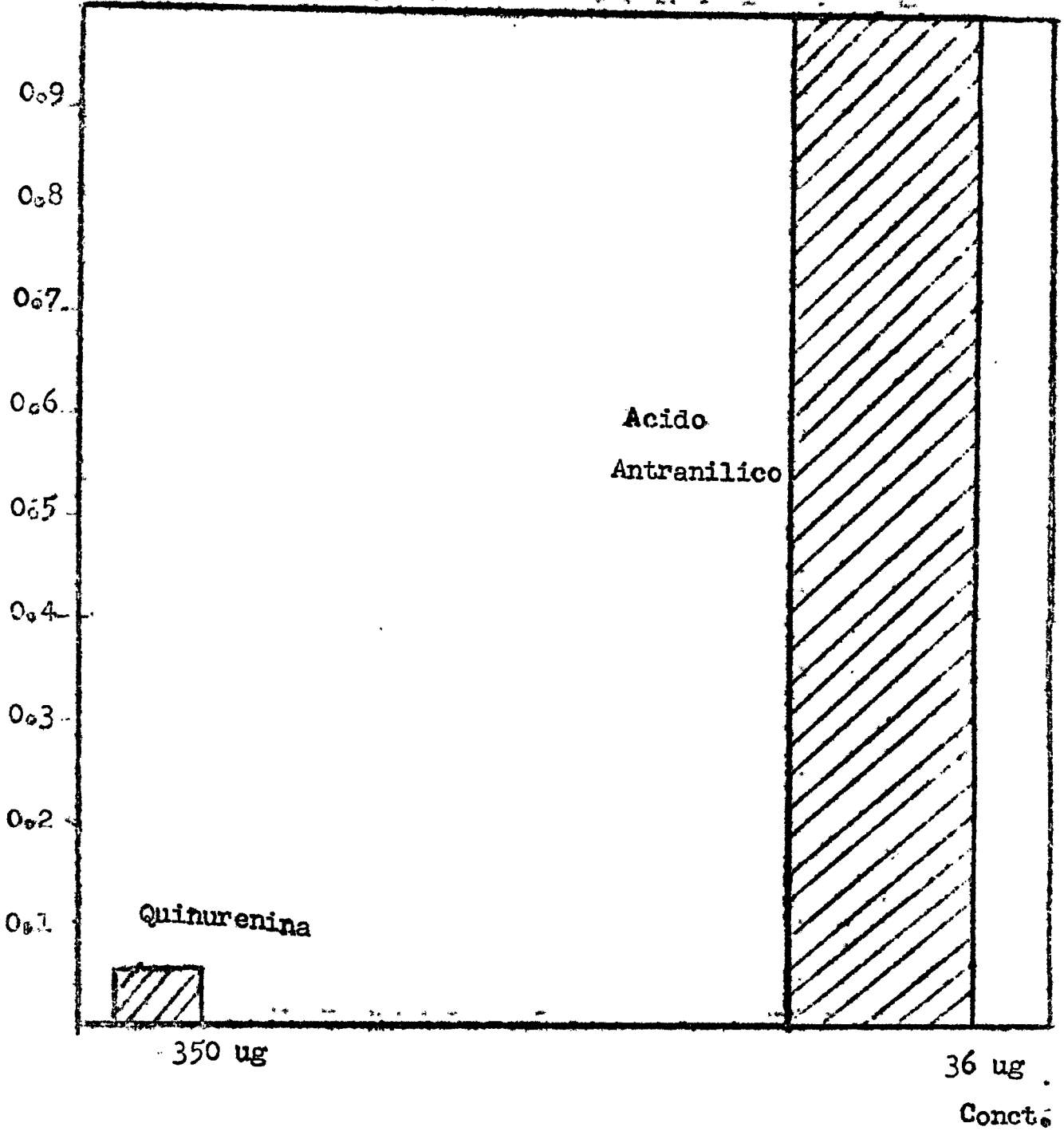
DIAGNOSTICO: Carcinoma Uterino.

PADECIMIENTO ACTUAL. FECHA DE COMIENZO. PRINCIPALES SINTOMAS:

Empezo a notar su padecimiento hace un año aproximadamente al aparecer una tumoración en la region de el hipogastrico, de consistencia dura, movable, sin ningun dolor y constante. Esta tumoración no ha aumentado de tamaño y tampoco se acompaña de ningun otro sintoma.

EXPEDIENTE # 1709

Excto



Concto

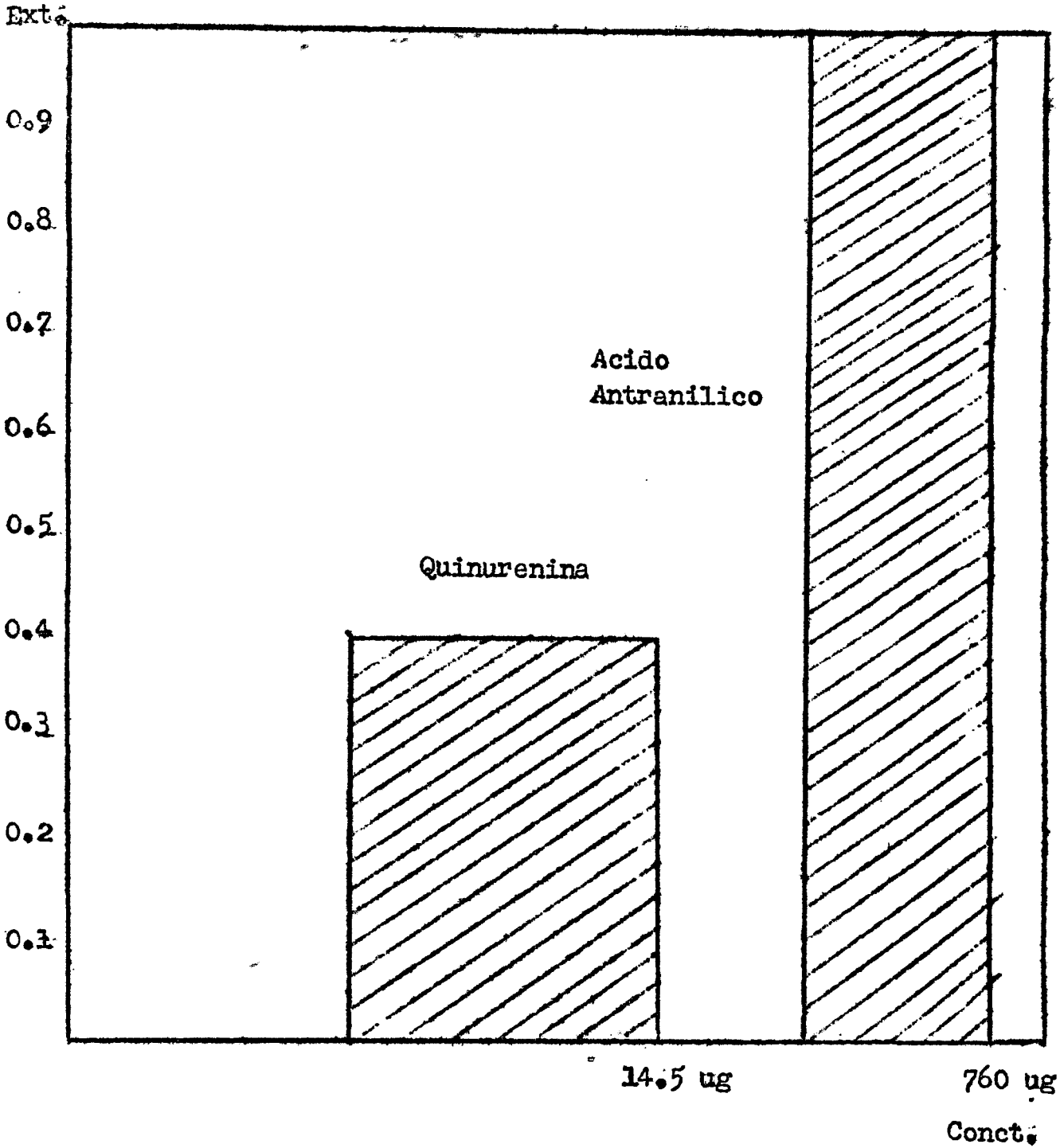
EXPEDIENTE: # 2261

DIAGNOSTICO: Condroma.

PADECIMIENTO ACTUAL. FECHA DE COMIENZO. PRINCIPALES SINTOMAS:

Inicia su padecimiento hace aproximadamente 15 años - con la aparición de una pequeña tumoración que noto en el brazo izquierdo, de aproximadamente 2 c.m. de diámetro, con las características de no ser doloroso y poco movable, no deslizable y de consistencia dura. Esta tumoración a medida que pasaba el tiempo fue creciendo hasta alcanzar el tamaño actual, 12 cm. de diámetro con las mismas características que cuando principio. Acusa dolor solo en su borde externo. Dicha tumoración produce adormecimiento del miembro inferior así como disminución de la sensibilidad en dedos pulgar, índice y mediano. Esta tumoración no limita los movimientos de la articulación.

EXPEDIENTE # 2261



EXPEDIENTE: # 2126

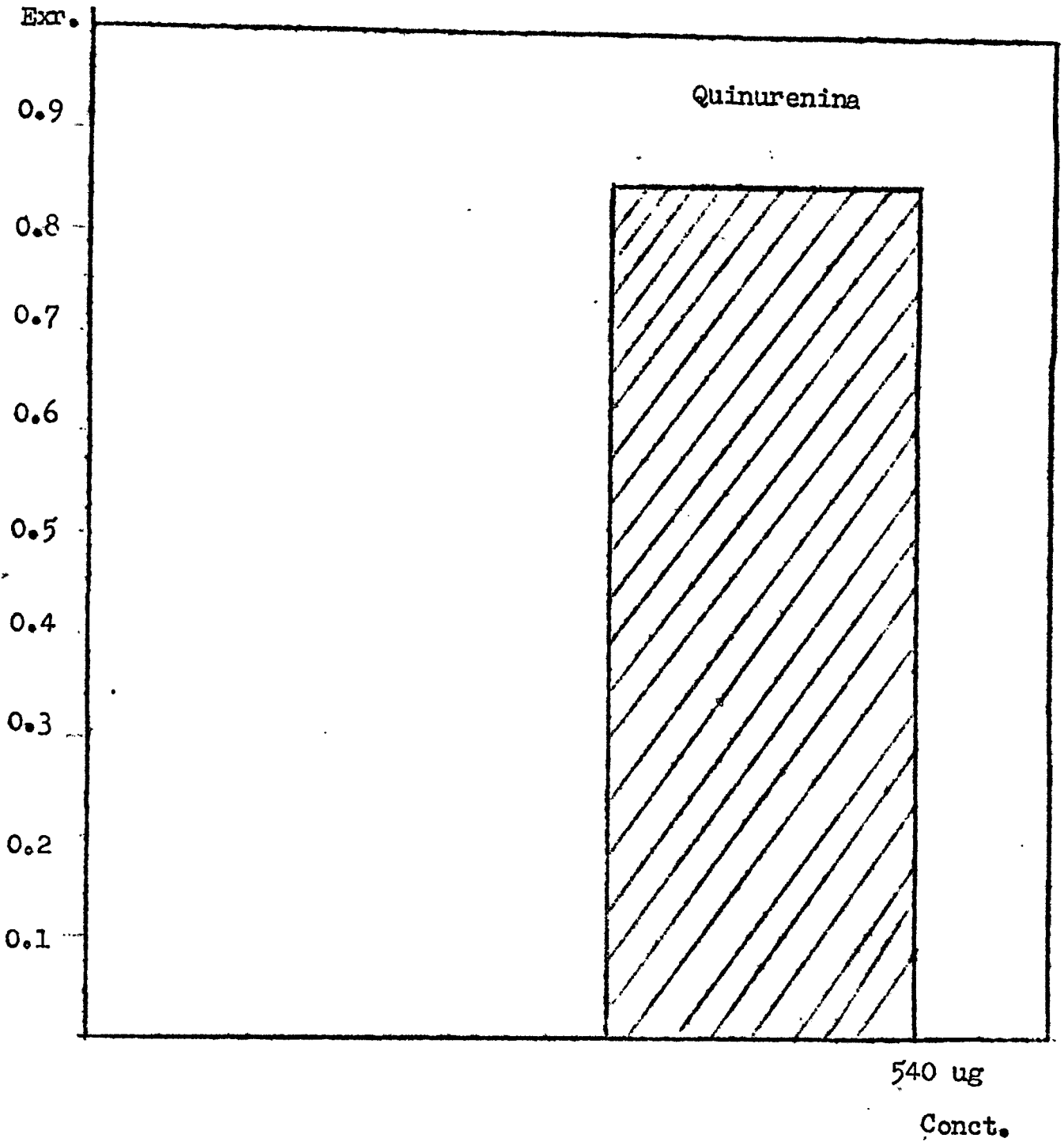
DIAGNOSTICO: Carcinoma Escirroso de la Glandula Mamaria.

PADECIMIENTO ACTUAL. FECHA DE COMIENZO. PRINCIPALES SINTOMAS:

Inicia su padecimiento hace aproximadamente un año en que sintio una tumoración en la Glandula mamaria derecha, no dolorosa, durante los primeros 6 meses, de aproximadamente 2 cm. de diametro, que coincidia su aparición con su menstruación, e iba creciendo hasta hacerse de 6 a 8 cm. Aparece dolor hace aproximadamente 1 mes, y solo es cuando se toca el sitio. En esta region se observa hace 6 dias una mancha rojiza.



EXPEDIENTE # 2126



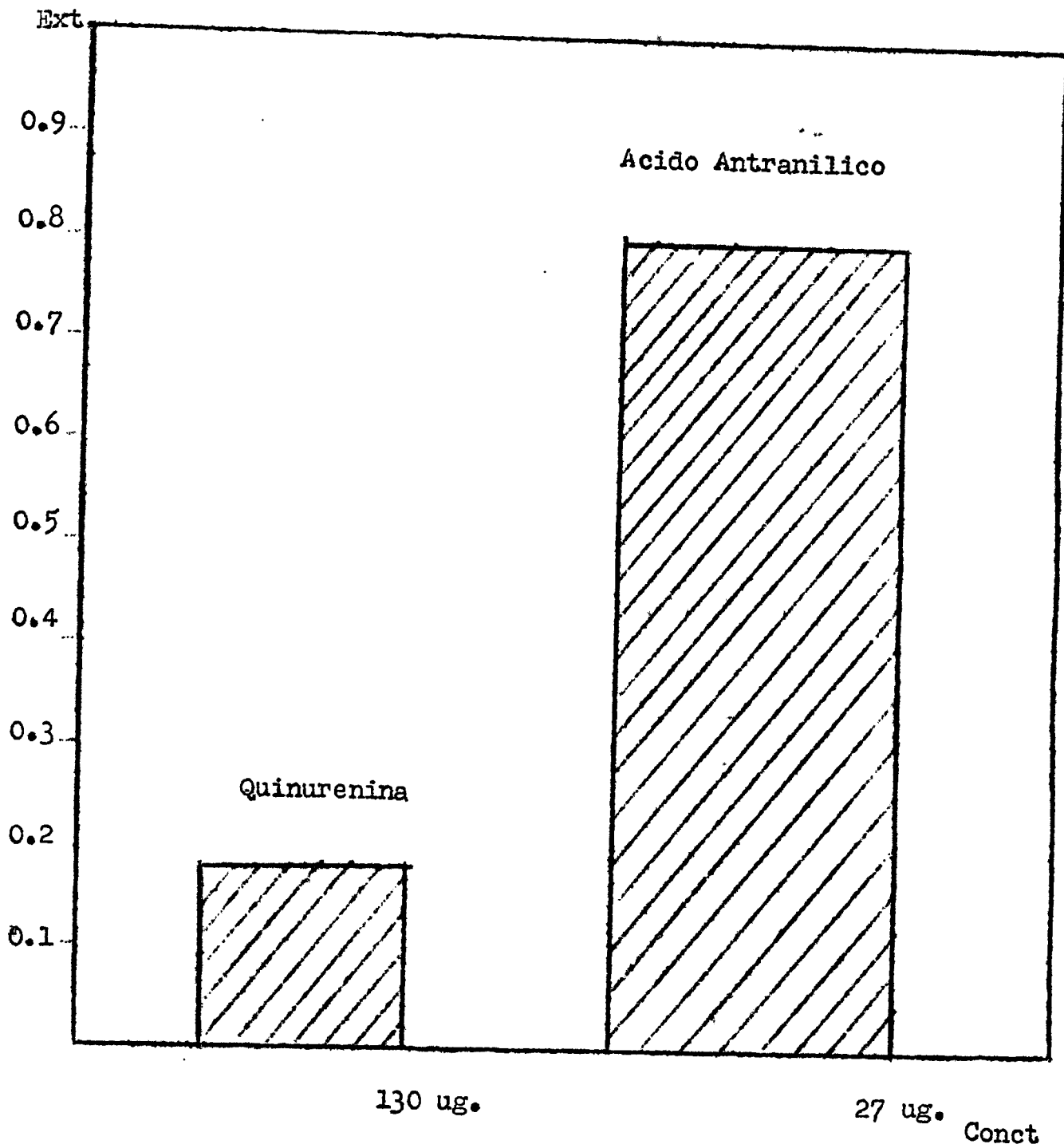
EXPEDIENTE: # 2052.

DIAGNOSTICO: Carcinoma Cervico Uterino.

PADECIMIENTO ACTUAL. FECHA DE COMIENZO. PRINCIPALES SINTOMAS.

Inicio su padecimiento hace aproximadamente cuatro -- años, con escurrimiento sanguineo-puroloento vaginal, que aparecio sin causa determinada hace aproximadamente un año en que presento hemorragia franca, en gran cantidad, durante 48 horas, desde entonces presenta sangrado intermitente con aumento paulativo del dolor.

EXPEDIENTE # 2052



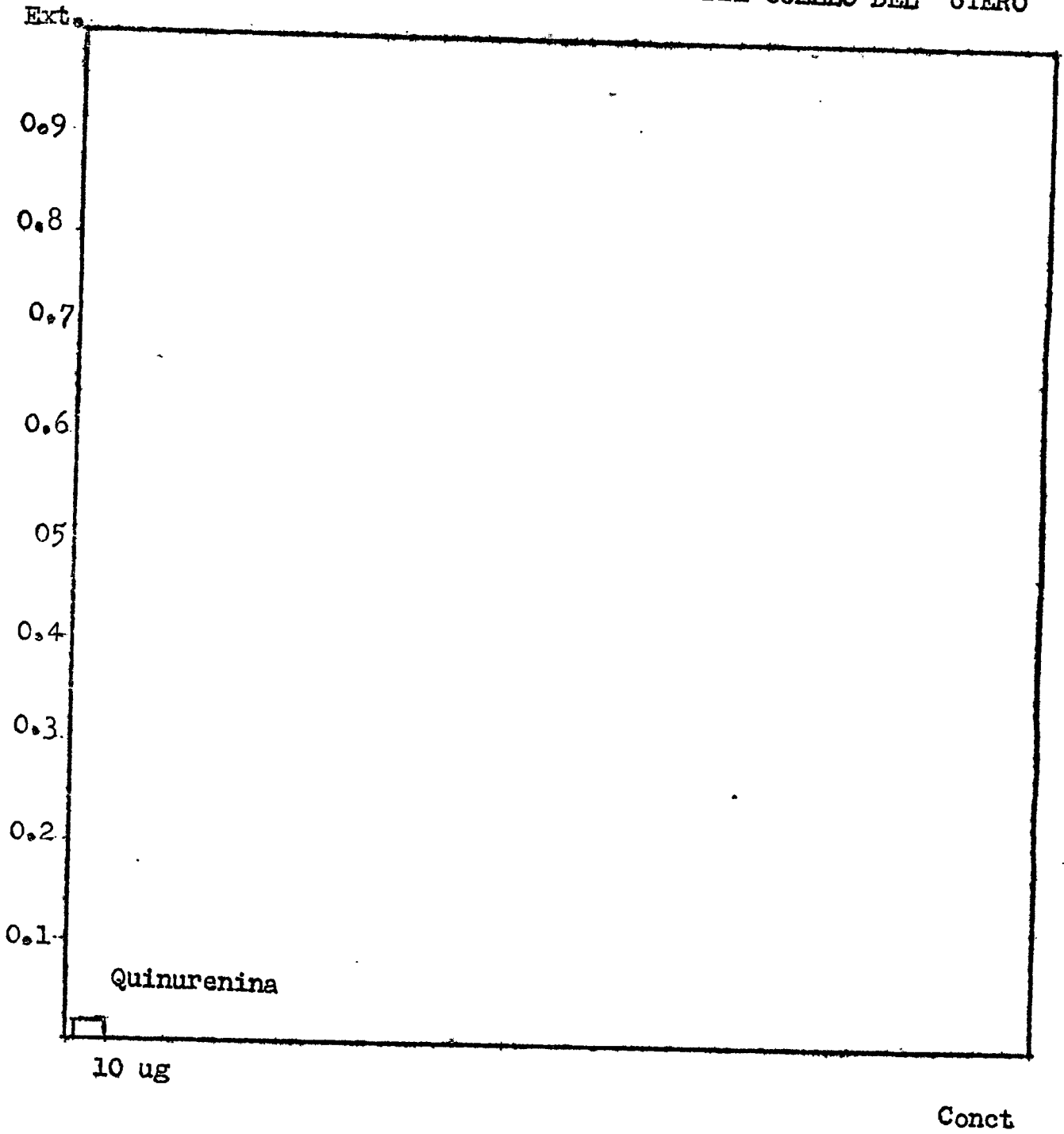
EXPEDIENTE # 2581

DIAGNOSTICO : FIBROMA CINOBIAL PSEUDO SARCOMATOSO

PADECIMIENTO ACTUAL.FECHA DE COMIENZO.PRINCIPALES SINTOMAS.

Inicia su padecimiento a mediados de abril del presente año al presentar el pezón derecho sangrante y purulento, cediendo el dolor con medicación no especificada, tardando en sanar aproximadamente un mes. Al suspender la lactancia a su hijo de un año y medio de edad, dichas grietas se acompañaron de fiebre no cuantificada así como de induración en la totalidad de la mama, la cual, conforme fue evolucionando, se ha localizado en el centro de la mama quedando como una tumoración dura de aproximadamente 7 cm. de diámetro, dolorosa.

CARCINOMA EPIDERMÓIDE DEL CUELLO DEL ÚTERO



CAPITULO V I

DISCUSION Y CONCLUSIONES.

En el presente trabajo se trato de investigar la excreción-urinaría de dos de los metabolitos de el triptofano: Quinurenina y ácido Antranílico, en diversas enfermedades neoplásicas, y ver en que proporción aumentaban, disminuían o se mantenían constantes, en relación con el individuo normal.

La concentración média de los Metabolitos excretada como mg/lit, Se encuentra entre parentesis.

	No. de Sujetos Normales	Standar.
	10	
Acido antranílico.....	12 (6-23)	..... 9 (3.1-12.4)
Quinurenina	..... 10 (3-12)	..... 9 (3 - 15.6)

Se comprobó también, no solamente por el escasísimo número de casos investigados sino también por diversas fuentes informativas, que el cáncer de matriz es el más desarrollado en México en la mujer, siguiéndole el de mama.

EXPEDIENTE.	CANCER DE:	ACIDO ANTRANILICO	QUINURENINA
2789	Utero	Normal	-
1165	Utero	Normal	Normal
2616	Utero.	Normal	-
1709	Utero	Normal	Muy aumentado
2052	Utero	Muy aumentado.	Normal
Sin datos.	Utero	Muy aumentado.	Normal

EXPEDIENTE	CANCER DE:	AC, ANTRANILICO	QUINURENINA
2611	Mama	Normal	-
2126	Mama	-	Aumentado.
TUMORES BENIGNOS.			
2581	Fibroma pseudo sarcomatoso	Normal	Normal.
2261	Condroma	-	Aumentado.

Se observo tambien que en la mayoria de los casos de cancer de matriz las personas tardaron aproximadamente un año, despues de aparecer el tumor, doloroso en la mayoria de los casos, para presentarse al servicio Médico. Cuando lo hicieron presentarón, la mayoria, metrorragia.

Al parecer el aumento en gran cantidad de la Quinurenina, en dos casos de cancer uterino, pudo deberse a un proceso febril, natural o artificial, aunque este concepto esta en contraposición con el emitido por otros autores.

El acido antranilico resulto normal en la mayoria de los casos estudiados y solamente en 2 casos resulto aumentado, siendo, en este aspecto, semejante a los resultados encontrandos en la deficiencia de piridoxona.

La excreción urinaria aumentada en estos metabolitos del triptofano puede ser explicada como debida a un aumento.



En el catabolismo de las protcinas, sea local o general. Asimismo, el metabolismo anormal del triptofano, reflejado por el aumento de dichos metabolitos, no es necesariamente el resultado de un proceso cronico destructivo.

Los resultados encontrados para la excreación de estos metabolitos, en pocos casos de enfermedades malignas, indican que el aumento en el incremento de la excreción puede ocurrir en algunos casos, pero no es general.

Finalmente, hago constar que este trabajo no representa una tecnica para la DETENCION DEL CANCER, idea original de la iniciación de esta tesis, no solamente por el escaso valor practico al detectar casos positivos, como quedo demostrado en el transcurso del presente trabajo, sino tambien por sus multiples dificultades tecnicas. Actualmente se ha elaborado un proyecto para hacerle modificaciones al metodo original y efectuar la investigación en sangre y suero.