

La Crónica Médica

APARTADO 2563

LIMA - PERU

COMITE CIENTIFICO

EDUARDO BELLO — ROMULO EYZAGUIRRE — EDMUNDO ESCOMEL
CARLOS MORALES MACEDO

DIRECTOR

CARLOS A. BAMBAREN

COMITE DE REDACCION

LUIS D. ESPEJO — RAFAEL M. ALZAMORA — ERNESTO EGO-AGUIRRE
LUIS QUIROGA QUIÑONES



Agentes exclusivos para anuncios de Francia
Comptoir International de Publicité — 28, Boulevard Haussmann. — París.

PRECIOS DE SUSCRIPCION	En Lima. S/. 6.00 al año	} AVISOS Precios convencionales
	En Provincias.. > 8.00 al año	
	En el Extranjero 2 dólares al año	

Año 63. - No. 994

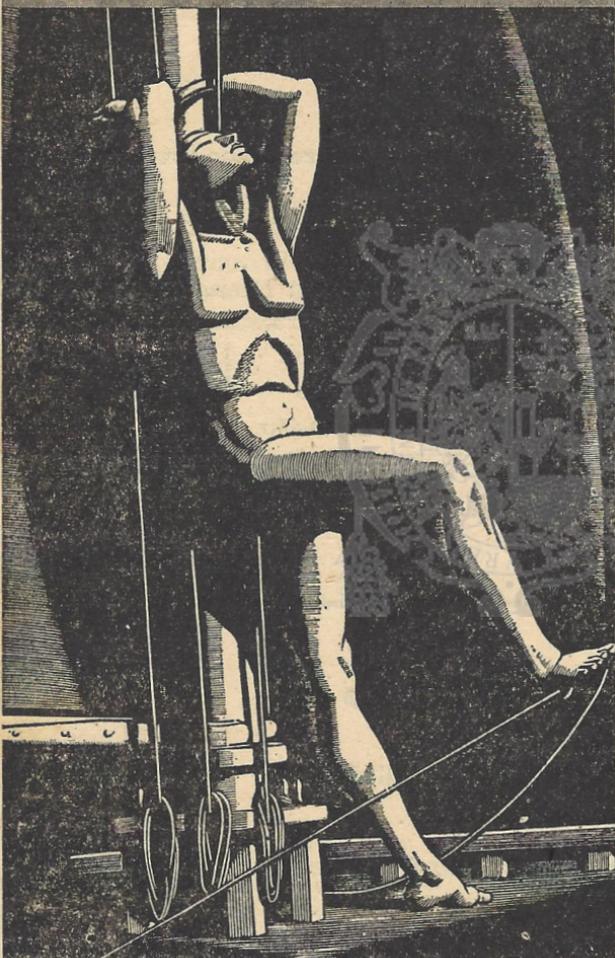
Abril 1946

SUMARIO

Valoración de preparados galénicos de digital , por el Q. F. Pablo Suárez Galdos, pág.	87
Insulinas de acción prolongada , por la Q. F. Carmen J. Pérez Rodríguez, (continuación), pág.	95
Valoración fotolorimétrica de la dietilamida del ácido piridin-3-carbónico , por la Q. F. Aurea Bullón Ríos, (continuación), pág.	105
Noticias , pág.	110
Bibliografía , pág.	110

Cuando hay signos de deficiencia androgenica, debe acudirse al

ORETON



La hormona masculina, específica en el eunucoidismo, alivia también los síntomas generales, vasomotores y genitourinarios, que acompañan al climaterio masculino y restaura la energía y el equilibrio emotivo, confiriendo una sensación de bienestar.

En la mujer, se utiliza su acción neutralizadora del exceso de estrógenos, en el tratamiento de la menometrorragia funcional, dismenorrea, mastitis y dolores del puerperio.

EL ORETON, propionato de testosterona, se presenta en ampolletas de 1 c.c. de 5, 10 y 25 mg.; cajas de 3 y 6 ampolletas.

EL ORETON EN TABLETAS (metil-testosterona) en tabletas de 10 mg.; cajas de 15 y 30 tabletas.



Schering

CORPORATION, BLOOMFIELD, NEW JERSEY, E. U. de A.



CATEDRA DE FARMACOLOGIA DE LA FACULTAD DE FARMACIA DE LIMA

Profesor Dr. Carlos A. Bambarén

Valoración de preparados galénicos de digital

Por el Q. F. PABLO SUAREZ GALDOS

Existen procedimientos químicos y biológicos para valorar los principios activos de la **Digitalis**.

Los métodos gravimétricos y colorimétricos, no los menciona el Codex francés de 1937, pero sí se encuentran en formularios de hospitales franceses, especialmente el gravimétrico preconizado por **Keller** y modificado por otros autores. Esta valoración se basa extrayendo por cloroformo, y purificando con lavados de éter sulfúrico y éter de petróleo la mezcla de digitoxido, gitalosido y gitoxido, que contiene el preparado galénico.

Los métodos colorimétricos se basan en la coloración que producen los glucósidos digitálicos con reactivos específicos. Así, haciendo actuar una solución de picrato sódico (ácido pícrico al 1% en alcohol e hidrato de sodio en disolución al 1%) sobre ouabaína, la determinación se hace comparando la coloración obtenida de la sustancia en ensayo con una solución tipo de este tonicardíaco.

Otro método consiste en obtener el principio activo de una determinada cantidad de tintura, mezclarla con 4 c.c. de ácido acético glacial y 0.1 de esta solución con 1 c.c. de sulfomolibdato de amonio y después de 5 minutos comparar la coloración obtenida (previo reconocimiento de la digitoxina) con la escala colorimétrica que se tiene para este objeto.

A estos métodos ya no se les dá importancia, por carecer de resultados exactos, y no proporcionar datos para apreciar la actividad farmacológica del fármaco. De aquí que el profesor **Novelli** diga que sólo pueden aceptarse para valorar los principios activos digitálicos, los métodos biológicos, a pesar de sus imprecisiones. **Sánchez de la Cuesta**, es más categórico aún y dice: "Es increíble que a esta altura de años y después de estar la cuestión definitivamente zanjada haya todavía quien se dedique a repeticiones verdaderamente inútiles".

METODOS BIOLOGICOS

La variabilidad de las propiedades terapéuticas de las hojas de digital, promovió por primera vez en 1818 a **Houton** y **Jaquet** a intentar una valoración por procedimiento fisiológico; algunos años más tarde e independientemente de los autores citados, comenzaron los investigadores alemanes a buscar un método de valoración fisiológica, hasta llegar a preconizar "el método de la hora". **Schmiedeberg** utilizó corazones aislados de rana y **W. Straub**, preconizó la determinación de la dosis letal mínima, sin tener en cuenta el tiempo que tarda en producirse la muerte del animal.

Para que las determinaciones de todos los laboratorios puedan compararse, se emplea polvo de digital standard que expende en ampollas de vidrio bruno oscuro el "Internacional Institut for Medical Research" de Londres.

La Unidad internacional está representada por la actividad de 0.10 gramos de polvo "patrón internacional" que provoca la muerte de un animal de un kilo en 30 minutos.

Pittenger asegura que la titulación biológica de las hojas de digital, puede efectuarse de manera sencilla en peces, y que la unidad sería la cantidad mínima de tintura de digital, que vertida en 500 c.c. de agua, mata en tres horas y a 22° un pez dorado de 6,5 a 7,5 cm. de longitud.

Straub utilizó corazones de rana, aislados fuera del organismo, siguiendo la técnica que se expone a continuación:

Una rana de 60 a 100 gramos es decapitada y privada de su médula espinal. Se seccionan la piel del tórax y el esternón. Se abre el pericardio y después de haber expuesto la aorta se coloca una ligadura más allá de su bifurcación. Se introduce una cánula delgada, con precaución, por una pequeña abertura practicada en la aorta y se la aloja en el interior de la cavidad ventricular, venciendo con un ligero movimiento de rotación el orificio aurículo-ventricular.

Esta cánula se fija, cuidadosamente, retirando luego toda traza de sangre que hubiese en la cánula, que se reemplaza por suero de Ringer. Se extrae el corazón y se le coloca en una cámara húmeda, conectándose su punta con una palanca que registra sobre el quimógrafo las contracciones cardíacas.

Después de registrar el trazado de la contracción cardíaca, se agrega la droga por gotas al líquido de perfusión, vigilando que la altura de la columna líquida en la cánula no pase de 0,5 cm.

Las experiencias que se han hecho en ranas han sido con el objeto de encontrar la dosis mínima letal.

Focke y **Joanin** emplean una infusión al 10% de polvo o de hojas de digital que inyectan debajo de la piel del muslo de la rana, en una cantidad equivalente a 40 avas partes del peso

del animal. Se descubre el corazón del animal en experiencia y se observa en qué tiempo se produce su paralización en sístole, y se aplica la fórmula de **Focke** que es la siguiente:

$$C = \frac{P}{d \cdot t}$$

- C Coeficiente de Focke (que debe ser de 4 para la droga normal).
 P Peso de la rana.
 d Cantidad de infuso inyectado.
 t Tiempo que dura para producirse la paralización del corazón.

Entre las técnicas propuestas para estudiar la acción de la digital en animales de sangre caliente, se tiene aquella que busca la dosis que mata infaliblemente un kilo de cobayo, en uno o dos días, por inyección subcutánea.

La técnica, es como sigue: Se inyecta a una serie de cobayos cantidades crecientes de digital, sea de infusión o de tintura, en la cantidad indicada enseguida:

Cobayo N°	1	recibe	5	gramos de tintura diluida por kilogramo de peso									
"	"	2	"	4.50	"	"	"	"	"	"	"	"	"
"	"	3	"	4	"	"	"	"	"	"	"	"	"
"	"	4	"	3.50	"	"	"	"	"	"	"	"	"
"	"	5	"	3	"	"	"	"	"	"	"	"	"
"	"	6	"	2.50	"	"	"	"	"	"	"	"	"
"	"	7	"	2	"	"	"	"	"	"	"	"	"
"	"	8	"	1.50	"	"	"	"	"	"	"	"	"
"	"	9	"	1	"	"	"	"	"	"	"	"	"
"	"	10	"	0.50	"	"	"	"	"	"	"	"	"

Los cobayos 1, 2, 3, 4, 5 y 6 mueren, los otros sobreviven. Se admite que la tintura de digital es infaliblemente tóxica a la dosis de 2.50 gr. por kilo. La toxicidad de la preparación que se ensaya se deduce de la muerte de los animales según la dosis inyectada.

Hatcher y Magnus emplean el método de la perfusión lenta, con el siguiente **modus operandi**

Preparación de la solución.—En un balón que contiene 250 centímetros cúbicos de agua destilada y colocado al baño de maría a 90 grados, se coloca 1,25 gramos de digital por ensayar; se mantiene esta temperatura durante 15 minutos agitando suavemente. Se deja enseguida enfriar a 40 grados, se filtra con papel y se agrega al filtrado 2,25 gramos de cloruro de sodio.

Preparación del animal.—Se utilizan animales de peso medio, que se tienen previamente anestesiados según la especie: con cloralosa (perro), éter (gato) o uretano (cobayo). Para el perro y el gato la tráquea y la arteria femoral se ponen al desnudo y se proveen, una y otra, de cánulas apropiadas que permitan la respiración artificial, y la perfusión intravenosa continua de la solución de digital. Para el cobayo no es indispensable practicar la respiración artificial, limitándose con poner al desnudo la yugular y colocar una cánula para la perfusión.

Técnica de la perfusión.—El líquido para ensayo se introduce en una bureta graduada de 50 c.c. cuya parte inferior se ata a la cánula femoral o yugular por medio de un tubo de caucho. Se extrae el aire del tubo de caucho, se abre la llave de la bureta y con la ayuda de una pinza de tornillo colocada sobre el tubo de caucho, se regula la salida de la solución por inyectar; de tal modo que todo pase en 25 á 35 minutos más o menos, para el gato y el perro y en 20 minutos para el cobayo. Se recomienda emplear 200 c.c. por kg. para el gato, 25 c.c. para el perro y 15 c.c. por kg. para el cobayo.

Se anota la cantidad de solución salida al producirse la detención cardíaca, que puede comprobarse por palpación de la región precordial, por examen directo del corazón, en caso de haberse practicado la abertura del tórax, por caída de la presión carotidiana si se conectó la arteria a un manómetro.

Se repite este ensayo sobre un número de animales suficiente, teniendo en cuenta los resultados del primero, para regular la rapidez de la perfusión. Los resultados obtenidos, se promedian después de hacer cuando menos seis experiencias en el perro y gato y diez en el cobayo.

EXPERIENCIAS PERSONALES

He llevado a cabo la valoración biológica de los inyectables de digitalina que se venden en el comercio de Lima, tratando de comprobar:

1.—Si en las ampollas el principio activo está conforme lo indica la etiqueta.

2.—Si la unidad gato corresponde al preparado en estudio.

Para estas experiencias he seguido el método de **Hatcher** y **Magnus**, empleando el gato como animal de experiencia.

Tomé como tipo un polvo de hojas standarizado, que tuvo la amabilidad de facilitarme el señor Catedrático de Materia Médica Dr. **Tomás Godínez**, a quien presento mi agradecimiento.

Para la preparación de la solución inyectable, a partir del polvo de hojas de digital, seguí la técnica que indica el Codex francés.

El gato fué anestesiado con uretano, (un gramo de uretano por kilogramo de peso); se realizó la toracotomía para per-

mitir la observación directa del funcionamiento cardíaco y sometido a la respiración artificial mediante una cánula introducida en la tráquea, imprimiendo a las respiraciones un ritmo aproximado a las del animal en experiencia, 24 respiraciones por minuto.

En el gato así preparado, realicé por vía endovenosa la perfusión lenta de la solución hecha con polvos de hojas de digital. La solución se colocó en una bureta de 50 c.c., a un metro más o menos de altura sobre el animal y se conectó por medio de un tubo de goma a una cánula introducida en la vena femoral, regulándose exactamente la velocidad de la salida del líquido, mediante una pinza, a razón de 1 c.c. por minuto. Iniciada la perfusión, se observó atentamente las variaciones que ofrece el corazón por acción de los principios activos de la digital, hasta que una disociación funcional entre aurículas y ventrículos, indicó que se hallaba próximo al bloqueo cardíaco. Efectivamente, a los pocos minutos se observaron los movimientos fibrilares del músculo cardíaco y luego su detención.

El Codex francés dice que la medida internacional, es más o menos de 20 c.c. por kg. de peso para el gato. En las determinaciones realizadas, el corazón se detuvo al gastar 30 c.c. por kg., comprobándose que el valor o potencia digitalica del polvo empleado, no corresponde exactamente a lo que debería tener, probablemente por la variación de la actividad de esta droga; ya que son muchos los factores que la alteran, disminuyéndola. Por esto los polvos standarizados vienen en ampollas oscuras y en una atmósfera de gas inerte. Una vez utilizado parte de él, el resto ya no puede emplearse, por la alteración que sufre al ser expuesto al aire. Si viene en frasco, después de sacar cualquier cantidad, debe taparse y parafinarlo.

Para las experiencias realizadas se emplearon ampollas de procedencia nacional y extranjera, que se llevaron a una disolución tal, que un milígramo de digitalina estuviese disuelta en 20 c.c. de suero fisiológico, solución que se inyectó según la técnica de **Hatcher** y **Magnus** en la vena femoral del gato.

MUESTRA A

Solución glicero-alcohólica de glucósidos totales de las hojas de digital. ("Digalene" Roche).

Reacción.—Acida al papel de tornasol.

Olor.—Agradable.

Al realizar las experiencias con estas ampollas, que dicen tener la totalidad de los glucósidos de la digital, en vez de gastar 20 c.c. por kilo de animal, en la que se encuentra 0.10 gramos de polvo de hoja o sea 0.001 de glucósidos totales de la digital, se necesitaron cantidades inferiores tal como se indica en el cuadro N° 1.

Cuadro N° 1

N°	Animal	Sexo	Peso grms.	Duración de la experiencia	C. C. 1 kilo	Corresponde en mligrms. de glucósidos
1	Gato	Macho	2,250	32 '	12,6	0.0006
2	Gato	Macho	2,035	30 '	13,1	0.0006
3	Gato	Macho	3,000	39 '	15,3	0.0007
Media					13,6	

MUESTRA B

Solución de digitalina al 1 por mil.

Reacción.—Neutra al papel de tornasol.

Olor.—Inodoro.

Se disolvió la ampolla de 1 c.c. que anuncia tener $\frac{1}{4}$ de milígramo de digitalina (0.00025 gr.), en 20 c.c. de suero fisiológico por kilo de animal en experiencia; con esta solución así preparada no se obtuvo ninguna alteración en el corazón; luego, en un segundo ensayo se aumentó gradualmente la dosis hasta llegar a obtener 1 milígramo de digitalina en 20 c.c. de suero fisiológico, no consiguiendo paralizar el corazón. En experiencias similares se emplearon 10 ampollas de $\frac{1}{4}$ de milígramo en un animal de 1,860 gramos de peso, sin alcanzar el resultado esperado.

Ver cuadro N° 2.

Cuadro N° 2

N°	Animal	Sexo	Peso grms.	Duración de la experiencia	C. C. 1 kilo	Corresponde en mligrms. de glucósidos
1	Gato	Macho	1,800	—	—	0.000
2	Gato	Macho	2,000	—	—	0.000
3	Gato	Macho	2,320	—	—	0.000
4	Gato	Macho	1,860	—	—	0.000

MUESTRA C

Solución de digitalina al 1 por mil.

Reacción.—Neutra al papel de tornasol.

Olor.—Inodoro.

De igual manera que con la muestra B, se emplearon 20 ampollas de 0.001 para un animal de 2,000 gramos de peso, sin obtener parálisis del corazón. Ver cuadro N° 3.

Cuadro N° 3

N°	Animal	Sexo	Peso grms.	Duración de la experiencia	C. C. 1 kilo	Corresponde en mlgrms. de glucósidos
1	Gato	Macho	2,420	—	—	0.000
2	Gato	Macho	2,010	—	—	0.000
3	Gato	Macho	2,030	—	—	0.000
4	Gato	Macho	2,150	—	—	0.000
5	Gato	Macho	2,000	—	—	0.000

Los investigadores que han estudiado experimentalmente las digitalinas cristalizadas del comercio, encuentran que su potencia biológica oscila dentro de límites amplios, lo que obligan a usar una dosis mayor que las que se indican para los glucósidos totales. Así con la solución de digitalina cristalizada al milésimo, nunca han encontrado que L gotas de esa solución, que equivale exactamente a un milígramo de droga cristalizada, tengan el valor teórico de 10 U. G.

Rogelio Carratalá, de Buenos Aires, confirma esta manera de ver, pues, tratando de controlar por tres métodos diferentes el poder farmacológico de preparados comerciales (el colorimétrico de Knudson y Dresbach, el del gato y el de la emesis en la paloma) sólo encontró $\frac{1}{4}$ y $\frac{1}{7}$ de la actividad biológica que indicaban los fabricantes.

CONCLUSIONES

1.—La infusión del polvo de hojas de digital, y las ampollas que contienen soluciones de la totalidad de los glucósidos de la digital, paralizan el corazón del gato, cuando se hacen las experiencias siguiendo el método de **Hatcher** y **Magnus**. En cambio, cuando se emplean ampollas de digitalina pura de procedencia nacional, como lo demuestran las experiencias llevadas a cabo, no se ha conseguido paralizar el corazón, aún con 20 ampollas. Este resultado permitiría afirmar que en el primer caso la sinergia reforzadora de los otros glucósidos influye en su acción farmacológica.

2.—Las experiencias de titulación biológica con ampollas que encierran la totalidad de los glucósidos, demostraron que su poder farmacotóxico, es mayor que el indicado en la etiqueta.

3.—Las experiencias efectuadas con inyectables nacionales de digitalina, no pudieron permitir encontrar la dosis farma-

co-tóxica en el gato, según lo recomiendan la duodécima edición de la Farmacopea de EE. UU. (1942) y el Codex Medicamentarius francés de 1937.

4.—Teniendo en cuenta el desacuerdo que existe entre la verdadera actividad de los preparados y la indicada por las casas productoras, según se ha comprobado en las determinaciones efectuadas, se impone la necesidad de un control periódico de la actividad de los preparados de digital que existen en el comercio y con mucha mayor razón, de los galénicos: polvos, tintura, etc.; que se hallan sujetos a la influencia de muchas circunstancias que merman su actividad y por ende su efecto terapéutico.

BIBLIOGRAFIA

- Codex Medicamentarius Gallicus.—Farmacopée.—París, 1937.
 Martindale and Westcott.—The Extra Pharmacopœia.—Seventeenth edition.—London, 1940.
 Farmacopea Oficial Española.—VIII edición.—Madrid, 1935.
 The Pharmacopœia of the United States of America (the united states pharmacopœia).—Twelfth revision U. S. P. XII.—1942.
 Hager.—**Tratado de Farmacia Práctica**.—Barcelona, 1942.
 A. Goris y A. Liot.—**Farmacie Galénique**.—París, 1939.
 Enrique C. Baldassarre.—**La Folinerina en la Terapéutica cardíaca**.—Buenos Aires, 1941.
 Mario Soto.—**Farmacología y Terapéutica**.—Buenos Aires, 1942.
 H. Mayer y R. Gottlieb.—**Farmacología Experimental**.—Madrid, 1935.
 R. Aschenbrenner.—**El tratamiento digitálico óptimo en la práctica médica**.—Buenos Aires, 1940.
 Tomás Godínez.—**Materia Médica** (Copias de tercer año de Farmacia).—Lima, 1941.
 Juan L. Hague.—**Farmacia Galénica** (Copias de cuarto año de Farmacia).—Lima, 1942.
 Anales de la Escuela de Farmacia de la Facultad de Ciencias Médicas.—Nº 7.—Lima, 1940.
 La Farmacia Chilena.—Nº 11.—1941.
 El Farmacéutico.—EE. UU.—1942.

CATEDRA DE FARMACOLOGIA DE LA FACULTAD DE FARMACIA DE LIMA

Profesor Dr. Carlos A. Bambarén

Insulinas de acción prolongada

Por la Q. F. CARMEN J. PEREZ RODRIGUEZ

(Continuación)

Cuarto subgrupo.—En este grupo de Insulinas de acción prolongada se emplean sustancias orgánicas de moléculas pequeñas, como los prótidos. Forman con la Insulina complejos físico-químicos o posiblemente compuestos químicos.

Bischoff, en 1936, obtuvo resultados satisfactorios con un complejo de Insulina y ácido tánico, que confirmaron diversos investigadores.

En 1938, **Jenkinson** obtuvo una mayor prolongación del efecto insulínico, mediante un preparado de Insulina, ácido tánico y zinc.

Jacobs y Rickets, en 1936, obtuvieron efectos semejantes a los de la Insulina-protamina, con un preparado de Insulina peptina.

En 1936, **Scott y Fisher** elaboraron un preparado de Insulina-espermina-zinc. Con esta clase de Insulina de acción prolongada se probó que ciertos preparados que en unas especies, como el perro, por ejemplo, determinan una prolongación del efecto insulínico, en otras especies, el conejo, por ejemplo, no la producen; que ciertas mezclas recientes de Insulina-espermina-zinc requieren de "incubación", de unos días a 52 grados C., para poseer efectos prolongados y que esta incubación no modifica las condiciones de solubilidad del preparado y que la supresión del Zn a estas Insulinas, hace que pierdan su efecto prolongado que lo manifiestan inmediatamente después de agregado.

Estos resultados sugieren y aún demuestran que el simple hecho que un preparado de Insulina sea insoluble al pH de los tejidos, no es suficiente para asegurar la prolongación del efecto farmacológico, de manera que este es debido probablemente a una modificación de las propiedades de la insulina, en relación con la formación de un compuesto químico, es decir, de una especie química nueva, en cuya constitución participan con la Insulina las sustancias que se han mezclado, tales como el Zn y la espermina; o el Zn y la protamina; o quizás sólo el Zn en los preparados de Insulina sin adición de otra sustancia y que las mezclas con Insulina amorfa dan lugar a la prolongación del efecto insulínico, mientras que son negativas las preparadas con Insulina cristalizada. Estos hechos demostrarían que se forma una combinación química entre la Espermina, el Zinc y la Insulina, esencial para la prolongación del efecto insulínico, por medio de los grupos amínicos libres de la protamina y espermina.

PREPARACION DE LA PROTAMINA-ZINC-INSULINA

La preparación de protamina-zinc-insulina y su valoración subsecuente, constituye en buena cuenta el conocimiento de su farmacodinamia.

Se utilizó Insulina ya preparada en el extranjero, cloruro de zinc, químicamente puro, y protamina. Como esta sustancia química no existía en el comercio de Lima, se la preparó en la forma que se indica enseguida.

Preparación de protamina.—Se tomó como materia prima la huevera de los peces. Se le sometió a la acción del éter y alcohol para extraer las grasas; luego se decantó y trató con SO^4H^2 al 10% por tres veces, media hora cada vez, dejando al líquido en reposo para que se separe con facilidad la parte clara. Las protaminas extraídas se encuentran al estado de sulfato de protaminas, que se precipitan del líquido por medio del alcohol; el producto después de la decantación se deseca obteniéndose un polvo blanco higroscópico, amorfo, que fija el CO^2 atmosférico, que es protamina. Si se la quiere más pura se la hace cristalizar en sales de picrato o cromato de protamina.

Insulina.—Se usó una solución de insulina amorfa muy pura.

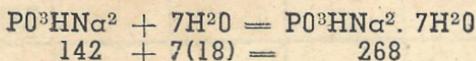
Cloruro de zinc.—Se usó Cl^2Zn puro, sabiendo que por cada 100 cc. de solución de insulina de 40 unidades por cc. se necesitan 18.25 mg. que proporcionan 8 mg. de Zn.

Fosfato ácido disódico.—Fué la solución "buffer" para regular el pH.

Glicerina.—Para obtener la isotonicidad de la solución.

Fenol o cresol.—Para fines antisépticos.

Modus operandi.—Se partió de una solución de Insulina amorfa que contenía 100 unidades por cc. A cada cc. se añadió 1.25 mg. de protaminas y 0.2 mg. de Zn (proporcionados por 0.4562 mg. de Cl^2Zn). Se preparó una solución ácida de fosfato ácido disódico y se le dió un pH de 7, sabiéndose que la sal anhidra da 142 como peso molecular toma 7 moléculas de agua de la humedad atmosférica pasando a un peso molecular de 268.



Con esta sal se hizo una solución M/15 y se usó lo requerido para el pH necesario, conteniendo no menos del 0.15% y no más del 0.20% del producto. Como consecuencia de esta mezcla se produjo la precipitación de un complejo de Insulina-protamina-zinc, perfectamente estable por 6 meses o más, conservando su actividad por todo este tiempo. Se agregó a esta preparación 1.6% de glicerina y 0.25% de fenol o 0.20% de cresol.

Previa agitación se obtiene en cualquier momento una suspensión uniforme, que permite medir exactamente la cantidad de producto activo que se desee inyectar.

El Zn estabiliza el preparado y prolonga la acción farmacodinámica, de modo que los efectos duren más de 24 horas.

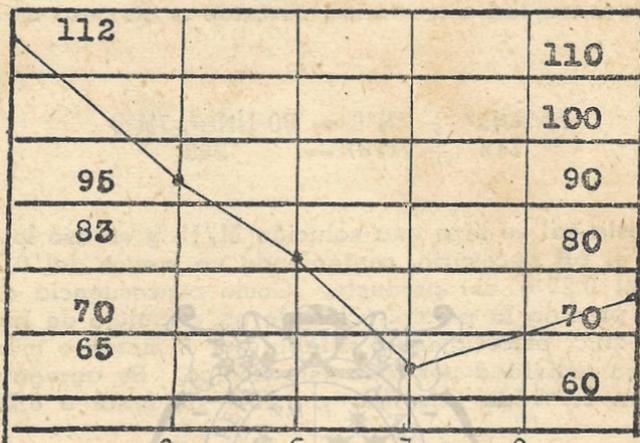
Valoración farmacológica

Se hizo la comparación con una muestra de Insulina-protamina-zinc de los Laboratorios biológicos Mulford Sharp & Dohme que contenía 40 unidades por cc. Se hizo la dilución en buffer a pH 7.3, tanto de la que preparé como de la estadounidense. Se tomó 2 lotes A y B de 2 conejos cada uno. Los conejos escogidos y sanos se mantuvieron 18 horas en ayunas. Se inyectaron ambos preparados de Insulina a razón de 1 unidad por kilo de peso.

Se dosó la glucemia en ayunas y antes de la experiencia y después de tres horas se extrajo sangre para dosar el azúcar sanguíneo; las otras investigaciones se hicieron cada 2 horas encontrándose las siguientes curvas:

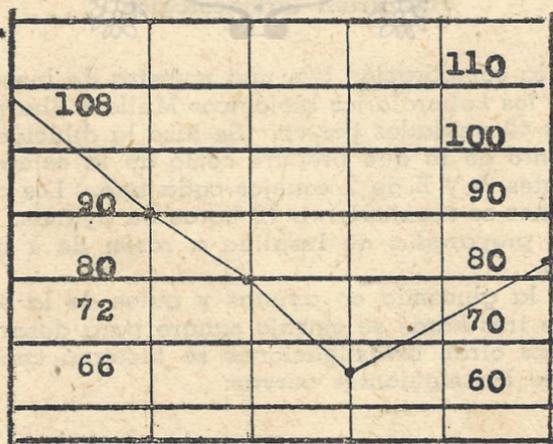
Lote A con Insulina-protamina-zinc Mulford

Conejo # I



Hrs. 3 5 7 9
 Peso 2.4 kilos

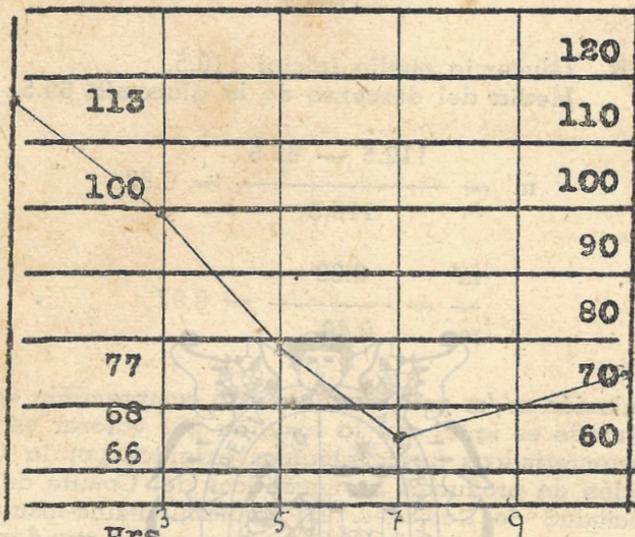
Conejo # 2.



Hrs. 3 5 7 9
 Peso 1.9 kilos

Lote B con Insulina-protamina-zinc por valorar

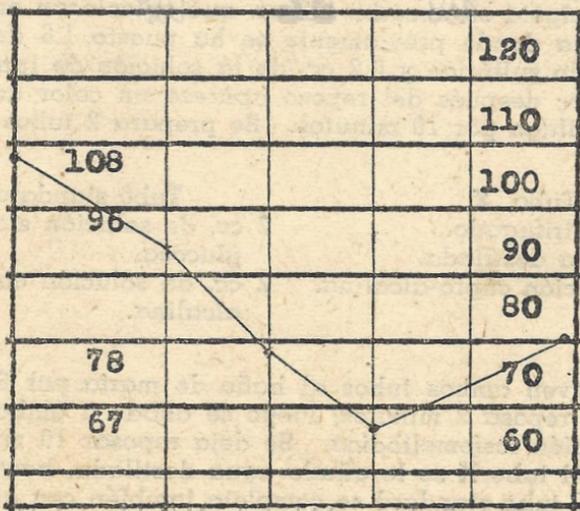
Conejo # I.



Hrs.

Peso 2.35 kilos

Conejo # 2.



Hrs.

Peso 1.9 kilos

Lote A Glucemia media inicial 110.
Media del descenso de la glucemia 65.5.

$$m = \frac{110 - 65.5}{110} = 0.40$$

Lote B. Glucemia media inicial 110.5.
Media del descenso de la glucemia 66.5.

$$m' = \frac{110.5 - 66.5}{110.5} = 0.97$$

$$\frac{m'}{m} = \frac{0.39}{0.40} = 0.97$$

La relación m'/m generalmente está comprendida entre 0.85 y 1.15; cuando es igual a 1 la Insulina por valorar está dentro de las características farmacológicas exigidas por la Comisión de titulación de productos farmacéuticos del Comité de Higiene de la Sociedad de Naciones. La protamina-zinc-insulina que preparé posee una actividad muy cercana a la standard.

Para dosar la glucosa de los animales que sirvieron para las experiencias, se usó el método de Follin-Wu, empleando el colorímetro fotoeléctrico, que permite utilizar la mitad del filtrado que recomienda Follin-Wu.

La sangre se extrajo de la vena marginal de la oreja y con una micro pipeta se absorbe 0.2 cc. que se colocan en un tubo de centrifuga donde previamente se ha puesto 1.6 de la solución de ácido sulfúrico y 0.2 cc. de la solución de tungstato de Na; se agita; después del reposo aparece un color achocolatado; se centrifuga por 10 minutos. Se prepara 2 tubos Folin:

Tubo X	Tubo standard
1 cc. del centrifugado.	2 cc. de solución standard de glucosa.
1 cc. de agua destilada.	2 cc. de solución cupro-alcalina.
2 cc. de solución cupro-alcalina.	

Se hierven ambos tubos al baño de maría por 6 minutos; se enfría y reposa 2 minutos; luego se añade a ambos tubos 2 cc. de solución fosfomolibdica. Se deja reposar 10 minutos enseguida. Al tubo X se le añade agua destilada, hasta la marca 12.5 y el tubo standard se completa también con agua hasta



25. Se hace la lectura al Fotocolorímetro usando 10 cc. de estas soluciones y se aplica la fórmula siguiente:

$$\frac{\text{Lectura de X}}{\text{Lectura del standard}} \cdot 100 = \text{mg. de glucosa por 100 cc. de sangre.}$$

FARMACODINAMIA DE LAS INSULINAS DE ACCION PROLONGADA

La administración de la Insulina-protamina-zinc se hace en una sola dosis observándose que el descenso de la glucemia es lento y se prolonga aún después de 8 horas de administración. Para evitar accidentes hipoglucémicos, que pudieran presentarse durante la noche, por ser el período más largo que el animal está en ayunas, se le deja alimento.

La Insulina-protamina-zinc se prescribe cuando la diabetes no puede ser controlada únicamente por la dieta; la cantidad que se debe administrar puede calcularse por el conocimiento de la glucosuria y la glucemia.

La Insulina-protamina-zinc ha probado desde 1937 que posee ventajas sobre las otras insulinas, siendo particularmente aplicada en el tratamiento de la diabetes infantil.

Los trabajos de **Scott** y **Fisher** han demostrado que el Zn representa un papel importante en la prolongación del efecto insulínico, porque se ha comprobado que la acción es rápida cuando se emplea Insulina y protamina rigurosamente libres de Zn.

Las sustancias químicas cuya adición a la Insulina determina una prolongación de su efecto, no dan este resultado si se administran separadas de la Insulina, aunque se las inyecte antes o después.

En consecuencia no se trata de efectos peculiares de tales sustancias ejercidos directamente sobre el metabolismo de los glúcidos, que vienen a modificar la acción de la Insulina, sino de algo que constituye una propiedad precisamente de la mezcla de Insulina con tales sustancias.

Se ha demostrado que las mezclas de Insulina y otras sustancias, que dan lugar a la prolongación del efecto insulínico, no producen este resultado si se inyectan por vía venosa. Esto significaría que la velocidad con que se absorben tales sustancias farmacológicas, es parte integrante de su actividad farmacodinámica.

La Insulina de acción lenta obliga a prescindir de estos preparados y a emplear Insulina corriente, en los casos, por lo demás excepcionales, que es preciso obtener efectos rápidos. Esto puede obviarse añadiendo a la inyección de Insulina de acción prolongada una pequeña dosis de Insulina corriente.

La hipoglucemia aunque poco frecuente si el tratamiento se dirige bien, cuando se produce con Insulinas de acción lenta, es pertinaz y rebelde al tratamiento.

Además de la Insulina-protamina-zinc, se estudia actualmente un preparado que junto con la Insulina-protamina-zinc, lleva cierta cantidad de Insulina corriente en solución. Sin embargo, **Marble** y **Vartiainen**, discípulos de **Joslin**, aceptando que la acción de este es algo más prolongada que las de las soluciones de Insulina corriente, desaconsejan su empleo para evitar la multiplicación inútil de diversos tipos de Insulina con distintas velocidades de acción (1).

Parkes y **Young** han estudiado los efectos de la implantación subcutánea de tabletas de distintos preparados sólidos de Insulina, comprobando que no determina efectos más intensos, ni más prolongados, que los propios de los respectivos preparados cuando se administran mediante inyección.

Mark y **Biskind** afirman en 1940 que la implantación subcutánea, en perros de tabletas o "pellets" constituidas por 4 partes en peso de Insulina-zinc cristalizada y 1 parte de Protamina, da lugar a efecto insulínico más prolongado, que la inyección de una dosis igual de Insulina-protamina-zinc del comercio. Sus resultados son muy interesantes, pues afirman que con tabletas de un contenido insulínico de 43 a 88 unidades, han obtenido en perros pancreatetectomizados cifras de glucemia inferiores a 100 mg. por 100 c.c. durante 44 a 100 horas.

Feinblatt, en 1939, y **Feinblatt**, **Ferguson** y **Albert**, en 1940, han dado cuenta de resultados semejantes a los de la Insulina-protamina-zinc, empleando hexamin-insulina. Este complejo tiene, según dichos autores, el inconveniente de ser muy poco estable.

En 1939, **Leiner**, **Searle** y **Lang** han estudiado una Globina-zinc-insulina, con la que han obtenido resultados experimentales semejantes a los de la Insulina-protamina-zinc y afirman que el efecto insulínico tanto con su preparado como con la Insulina-protamina-zinc es prolongado, inyectando soluciones ácidas, como las respectivas suspensiones. **Carrasco Formiguera** ha comprobado estos estudios.

Brahn en 1940 ha estudiado la Pectina-Insulina cuyos efectos, dice son tan rápidos como los de la Insulina corriente y de duración casi tan prolongada como los de la Insulina-protamina-zinc.

(1) Estando en prensa este trabajo, Felipe A. de la Balze, Cirilo M. Mac Bryde y Roberto S. Reiss (Comparación de la Insulina-zinc-protamina modificada con la Insulina-zinc-globina y con una mezcla de Insulina-zinc-protamina e Insulina regular.—"La Semana Médica".—Año LIII.—Nº 5, pág. 187.—Buenos Aires, Enero 31 de 1946) abogan en favor de la Insulina-zinc-protamina modificada, expresando que controla mejor la hiperglucemia diabética y que en 90% de pacientes se estableció buena regulación con una sola inyección diaria, aunque se tratase de casos graves y benignos.

CONCLUSIONES

1.—Se estudia la acción farmacodinámica de las Insulinas de acción prolongada, en su conjunto y en especial la que posee la Insulina-protamina-zinc, encontrándose que la bibliografía coincide en concederle una acción hipoglucémica más duradera y menos intensa que la Insulina sola.

2.—Se ha preparado la Insulina-protamina-zinc y se comprobó su actividad farmacológica en conejos, encontrándose que sus efectos sobre la glucemia eran casi iguales a la fabricada por Mulford de U. S. A.

3.—La Insulina-protamina-zinc posee propiedades farmacológicas especiales cuando se la administra por vía subcutánea. La velocidad de absorción es factor importante del fenómeno, además de su composición química.

4.—Se ha utilizado para dosar la glucemia el procedimiento de Follin-Wu, empleando el fotocolorímetro eléctrico, que proporciona resultados más exactos.

5.—El tratamiento de la diabetes ha ganado mucho con la fabricación de la Insulina-protamina-zinc.

BIBLIOGRAFIA

- 1.—Adlersberg David, and Henry Dolger.—Insuline mixtures in the treatment of diabetes.—"Journal of the American Medical Association".—Vol. 128, N° 6, pág. 414.—Chicago, Junio 9 de 1945.
- 2.—Biasotti A. Deulofeu V., Mendive J. E.—Asociación de la Insulina histona sobre la glucemia. Su empleo en el tratamiento de la diabetes humana.—"La Prensa Médica Argentina" 24-1122.—Buenos Aires, 1937.
- 3.—Biasotti A., Patalano A.—Insulina Acción de los compuestos insolubles en el tratamiento de la diabetes —Insulina protamina histona.—"Revista de la Asociación Médica Argentina".—N° 390.—Buenos Aires, 1938.
- 4.—Boulin R.—Le traitement du diabète sucré par l'insuline protamine zinc (statistique de 100 cas).—"La Presse Médicale" 47-541.—Paris, 1939.
- 5.—Carrasco Formiguera.—Los preparados de insulina de acción prolongada.—"Ciencia", N° 7, pág. 296.—México, Setiembre 1940.
- 6.—Carrasco Formiguera.—Duración del efecto hipoglucemian- te de la protamina zinc en solución.—"Ciencia", N° 8, pág. 353.—México, Octubre 1940.
- 7.—Castillo Enrique B. del y otros.—Endocrinología Clínica, pág. 376.—Buenos Aires, 1944.

- 8.—Deulofeu V. y Marenzi A. D.—Insulina.—2ª edición, pág. 404.—Buenos Aires, 1942.
- 9.—Escudero P.—Tratado de la diabetes, pág. 661.—Buenos Aires, 1936.
- 10.—Follin.—Método del Colorímetro Fotoeléctrico.—Laboratory Manual of Biological Chemistry.—Fifth edition, pág. 301.
- 11.—Farmacopea de Chile. Valoración de la Insulina-protamina-zinc.—Santiago, 1941.
- 12.—Farmacopea Americana.—Valoración de la insulina.—12ª edición, 1942.
- 13.—Goris, A. y Liot, A.—Farmacie Galénique.—Tomo II, pág. 1,300.—París, 1939
- 14.—Holmer y Boernes.—Métodos de Laboratorio Clínico.—Pág. 770.—Barcelona, 1943.
- 15.—Kordatzki W.—Manual de medida práctica del pH.—Barcelona, 1924.
- 16.—Mathew A. P.—Química Fisiológica.—Pág. 185.—Barcelona, 1925.
- 17.—Petersen W. F.—Proteinoterapia.—Pág. 302.—Buenos Aires, 1924.
- 18.—Rondoni P.—Bioquímica.—Pág. 150.—Buenos Aires, 1939.
- 19.—Thomas Pierre.—Bioquímica.—Pág. 392.—Madrid, 1936.
- 20.—Simonnet H.—L'insuline. Etat actuel de la question.—"Société de Chimie biologique".—París, 1923.
- 21.—Vilá Oscar, Vila Irma F. de.—Consideraciones sobre el envejecimiento de las Insulinas depósito.—"Revista Médica de Rosario".—Nº 4, pág. 249.—Año XXXI.—Rosario, Abril 1941.
- 22.—Vila, Oscar.—Tratamiento prolongado de la diabetes por la protamina-zinc-insulina.—Nº 1, pág. 77.—Año XXX.—Rosario, Enero 1940.

M. R.

Insulina

200 UNIDADES.—5 CC.


LIMA
Instituto Sanitas Soc. Peruana
PERU


Valoración fotocolorimétrica de la dietilamida del ácido piridín-3-carbónico

Por la Q. F. AUREA BULLON RIOS

(Continuación)

El sulfocianato cálcico no interfiere la coloración desarrollada por el bromuro de cianógeno y acetato de bencidina sobre la Coramina, pues se han hecho ensayos aislados tratando sulfocianato puro con dichos reactivos, comprobándose que no dá lugar a ninguna coloración.

Cálculos.—Verificadas las lecturas en el fotocolorímetro de Evelyn, se hicieron los cálculos empleando la siguiente fórmula:

$$1) \text{ Valor de la muestra examen} = \frac{\text{L de la muestra examen}}{\text{L de la sol. tipo}} \times \text{Valor de la sol. tipo}$$

Donde L es la densidad fotoeléctrica, que la da una tabla especial que el aparato trae consigo. Existe otra donde están indicadas las lecturas que pueden leerse en el fotocolorímetro; con estos valores se recurre a la primera tabla, ya mencionada, para obtener la "densidad fotoeléctrica".

Claro está, que para saber si las soluciones ensayadas tienen la misma concentración que la solución tipo, bastaría observar si las lecturas son iguales, o bien, si tienen la misma densidad fotoeléctrica. Pero, para obtener datos más exactos, se aplica la fórmula (1). Esta dá valores correspondientes a la cantidad tomada, o sea, a 0.25 cc. de la solución al 1 x 1,000. De modo que si se quiere encontrar el porcentaje se hace el siguiente razonamiento:

Por ejemplo, para el caso de la Coramina Ciba en ampollas:

Si en 0.25 cc. de la sol. al 1x1000 hay 0.00025 gr. de dietilamida del ác. nicotínico
 en 1000 cc. de la sol. al 1x1000 habrá X gr. de dietilamida del ác. nicotínico

$$\text{De donde : } X = \frac{1000 \times 0.00025}{0.25} = 1$$

Como se sabe, para preparar la solución al 1 x 100, se partió de una solución al 25% (o próxima a 25%) luego, para hallar el tanto por ciento, que tenía la solución primitiva, basta multiplicar por 25 la cantidad que se ha encontrado en mil.

$$\text{O sea: } 1 \times 25 = 25\%.$$

Para la Coramina-R:

Si en 0.25 cc. de la sol. al 1x1000 hay 0.000248425 gr. de coramina pura
 en 1000 cc. de la sol. al 1x1000 habrá X gr. de coramina pura

$$\text{De donde: } X = \frac{1000 \times 0.000248425}{0.25} = 0.9937.$$

Pero, como primitivamente se partió de un producto que debía tener 65% de Coramina pura, se multiplica por 65 el valor hallado en mil. O sea:

$$0.9937 \times 65 = 64.5905\%$$

Y así, hallamos el porcentaje de dietilamida del ácido nicotínico, que tiene el producto primitivo.

En el cuadro II puede apreciarse los resultados obtenidos en la valoración de la dietilamida del ácido nicotínico, por este método, en diferentes muestras existentes en el comercio de Lima.

Los valores de la solución tipo varían; ello se debe a que las lecturas no se han hecho exactamente en el mismo tiempo y la coloración producida con la Coramina y los reactivos ya mencionados, varía con el tiempo, no obstante, que el Profesor **Sánchez** asegura que la coloración es estable durante una hora; esto es sólo cierto, cuando la apreciación del color se hace en colorímetro corriente o a simple vista, donde tales variaciones pasan inadvertidas; no así, en el fotocolorímetro, que es un aparato muy sensible que registra las más pequeñas modificaciones.

Después de hacer numerosos ensayos, en los cuales tomamos toda clase de precauciones, para la preparación y pureza de los reactivos, así como para hacer la medición de ellos y de las muestras a ensayar, llegamos a la conclusión, para mayor exactitud en los resultados, que era necesario efectuar la valoración de cada muestra, al mismo tiempo que se hacía idéntico ensayo con la solución tipo.

Comparando el método fotocolorimétrico y el método volumétrico de **Jackrott y Reimers** en la valoración de la dietilamida del ácido piridin-beta-carbónico, se observa que los resultados encontrados con el primero, son más exactos que con el segun-

CUADRO QUE INDICA LOS RESULTADOS HALLADOS EN LA VALORACION DE LA DIETILAMIDA DEL ACIDO PIRIDIN-3-CARBONICO, EN DIFERENTES MUESTRAS, POR EL METODO FOTOCOLORIMETRICO

MUESTRA	Lectura del tubo con la solución de la muestra ensayada	Lectura del tubo con solución tipo	L, densidad fotoeléctrica de la solución con la muestra	L, densidad fotoeléctrica de la solución tipo	Cantidad de dietilamida del ácido nicotínico en el tubo con sol. tipo	CALCULOS	Porcentaje de dietilamida del ácido nicotínico en la muestra
Coramina Ciba en ampollas	33 3/4	33 3/4	1.472	1.472	0.00025 gr. X	$X = \frac{1.472}{1.472} \times 0.00025 = 0.00025$	25%
Coramina Ciba en gotas	34 2/4	34 1/4	1.462	1.465	0.00025 gr. X	$X = \frac{1.462}{1.465} \times 0.00025 = 0.0002495$	24.95%
Cardiamina I. S. en ampollas	34	33 1/4	1.469	1.478	0.00025 gr. X	$X = \frac{1.469}{1.478} \times 0.00025 = 0.000248475$	24.8475%
Eucardil A. B. F. en ampollas	33 3/4	33	1.472	1.482	0.00025 gr. X	$X = \frac{1.472}{1.482} \times 0.00025 = 0.0002483$	24.83%
Coramina-R Ciba	34 3/4	34	1.459	1.466	0.00025 gr. X	$X = \frac{1.459}{1.466} \times 0.00025 = 0.000248425$	64.5905%

do, aunque la diferencia es sólo de centésimos. Sin embargo, el método volumétrico es también eficaz, pero, relativamente largo, en comparación con el fotocolorimétrico, que es rápido, sencillo y, si se toma escrupuloso cuidado en la preparación de los reactivos, es también seguro.

ACCION FARMACODINAMICA

Los primeros ensayos farmacológicos realizados por **Uhlmann Faust** (1924) y **Schulbel** (1925) y otros investigadores, demostraron que la Coramina posee acción sobre la respiración, la función circulatoria y especialmente sobre el tono vascular y por lo tanto, sobre la presión sanguínea, que actúa sobre los músculos esqueléticos, ya sea por intermedio del sistema nervioso central o directamente, y que además tiene un amplio dintel terapéutico.

Acción sobre la respiración

Varios autores desde **Faust** y **Uhlmann**, han llevado a cabo diversos experimentos para comprobar la acción de la Coramina sobre la respiración.

Así, **Zunz** ha ensayado en el **conejo normal**, la dosis de 25 miligramos por kilo de peso; comprobándose que aumenta la frecuencia y mucho el volumen respiratorio durante 2 a 3 minutos. Luego poco a poco vuelve al estado normal. Esta dosis provoca, a veces, algunas sacudidas convulsivas.

Aumentando las dosis inyectadas, los accidentes convulsivos se hacen cada vez más violentos.

Inmediatamente después de la inyección de 50 mmgr. por kg. de peso, aparece una ligera aceleración, después se puede observar apnea de 20 segundos, poco más o menos. Halla o no pausa respiratoria, el conejo entra luego en convulsiones con opistótonos, más o menos prolongado, que se acompañan de movimientos tónicos y clónicos. Durante 1 ó 3 minutos, la respiración es completamente superficial, irregular, muy rápida e ineficaz. Después se regulariza y la amplitud se acrecienta progresivamente, para alcanzar su máximo a los 5-8 minutos. Los volúmenes de aire inhalado y eliminado representan, en este caso, más del doble de lo normal. Las convulsiones, sin embargo, se espacian cada vez más, sin desaparecer completamente a los 20 o 40 segundos. La respiración es muy intensa durante 20 a 30 minutos, después disminuye muy lentamente todo, manteniéndose encima de lo normal 1 a 3 horas. La mejoría respiratoria es, a veces, inmediata.

La dosis de 100 mmg. puede acarrear la muerte por parálisis respiratoria. Pero, hay que tener presente, que esta dosis

mortal es elevada, comparada con las dosis mortales de la hexetona y cardiazol (10 y 30 mmgr. por kilo de peso, respectivamente), dadas en las mismas condiciones que la Coramina y en el conejo normal, según pesquisas realizadas por **Helaers, Schubel** y **Gehlen** para determinar las más pequeñas dosis activas sobre la respiración, las que causan convulsiones y las mortales. Las dosis mortales en la Coramina son aún más elevadas cuando se trata de conejos que previamente recibieron somnífero o morfina.

En el **conejo narcotizado**, una dosis de 30 mmgr. por kilogramo de peso, produce un aumento del volumen respiratorio de 1 litro a cerca de 2 litros y de la frecuencia respiratoria de 50 a cerca de 90 excursiones respiratorias por minuto. Empleando dosis mayores, y bajo narcosis, el volumen respiratorio puede aumentar 3 y 4 veces. En el animal sometido previamente a la morfina (10 mlgr. por kgr. de peso) esta excitación producida por la Coramina se manifiesta en un grado todavía mayor, sin causar jamás accidentes tóxicos de acumulación. De modo que la Coramina actúa más poderosamente sobre la respiración deprimida que sobre la respiración normal.

La acción respiratoria de la Coramina, tiene lugar, en primer término, por una excitación del centro respiratorio, cuando éste se halla paralizado por la acción de narcóticos o morfina, la paralización es suprimida por la Coramina. La intensidad del impulso está reforzada en cada excursión respiratoria.

La acción sobre la respiración va acompañada de una tonificación de la musculatura respiratoria, desplazamiento de la posición inspiratoria del diafragma y aumento de la capacidad pulmonar. De tal modo, que la Coramina aumenta la actividad en todos los factores parciales fisiológicos que intervienen en la respiración.

Experimentos realizados por varios autores, han probado que la Coramina, además de actuar sobre el centro respiratorio, aumenta la excitabilidad de dicho centro con respecto a los reguladores fisiológicos de la respiración.

Zunz y Tremonti, mediante investigaciones realizadas en conejos y perros, han demostrado "que la Coramina, al contrario de otros estimulantes, no sólo excita el centro respiratorio, sino también las fibras autónomas que proceden del seno carotídeo". De modo, pues, que la Coramina en la estimulación respiratoria, ejerce también una acción excitadora sobre las zonas reflexógenas del seno carotídeo.

Akshoshi (1938), en una serie de experiencias, llevadas a cabo en conejos y gatos, ha observado que cuando se emplean dosis fuertes de Coramina, ésta actúa sobre el centro respiratorio y cuando las dosis son pequeñas irrita el seno carotídeo.

Noticias

SOCIEDAD QUIMICA DEL PERU.—El día 27 de Diciembre de 1945, cumpliendo disposiciones del Estatuto de la Sociedad Química del Perú, quedó elegido el siguiente Directorio para el período 1946-47:

Presidente, Dr. Angel Maldonado; Vice-Presidente, Ing. Roberto Dammert T.; Secretario General, Quím. Farm. Juan de D. Guevara; Secretario del Exterior, Ing. Luis Alva Saldaña; Tesorero, Quím. William James Bayne; Bibliotecario, Quím. Farm. Julio López G.; Pro-Secretario del Consejo, Quím. Alberto Enriquez V.; Pro-Secretario de Asambleas, Quím. Srta. Isabel Pérez V.; Vocales: Dr. Artidoro Alvarado Garrido, Dr. Víctor Cárcamo M., Dr. Fortunato Carranza, Dr. Alberto Guzmán Barrón, Quím. Carlos L. Hamann Giribaldi, Ing. Germán Morales Macedo, Ing. agrón. Manuel Rodríguez E.

Este Directorio asumió las funciones de su cargo el 16 de enero de 1946.

Bibliografía

HISTORIA DE LA TUBERCULOSIS.—Por J. y A. Oriol Anguera.—Un vol. de 241 págs.—Salvat Editores, S. A.—Barcelona, 1945.

Todo en este libro es nuevo. Lo es en su concepción y en su desarrollo. Los autores han elegido el tema de la Tuberculosis, "como podrían haber elegido la evolución en la Moneda o en el Yantar", así dice Marañón en el prólogo.

Basta hojearlo para ver la exactitud de este aserto. Espiando al azar, he aquí algunos títulos de su contenido: Enfermedades que van y enfermedades que vienen. — Quince siglos de silencio: — El cristianismo y las epidemias. — Historia de Zacarías el alquimista. — El renacer médico se inicia con la alquimia. — De la tisis a la tuberculosis. — El contacto regio o la curación de la escrófula. — El hijo de un posadero descubre la percusión. — Laennec descubre la auscultación. — Pasteur, las levaduras y la generación espontánea. — El "parto" de Koch: la Tuberculina. — Entre anécdota y biografía. — El baciolo de la tuberculosis.

Todo ello se realiza con amenas biografías de Paracelso, Scheele, Lavoisier, Laennec, Villemín y otros. Marcos