

LA CRONICA MEDICA

APARTADO 2563

LIMA — PERU

COMITE DE REDACCION

CARLOS A. BAMBAREN

Director

REDACTORES

EDMUNDO ESCOMEL — CARLOS MORALES MACEDO

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

JORGE AVENDAÑO HUBNER — LUIS QUIROGA QUIÑONES

HUMBERTO PORTILLO — JOSE MARROQUIN

GUILLERMO KUON CABELLO

Universidad Nac. May. de S. Mar

Ingresado el

MAY 30 1949

BIBLIOTECA CENTRAL
Lima-Perú

Año 65 - No. 1016

Febrero 1948

SUMARIO

- Oxalemia al estado normal y patológico**, por el
Q. F. Sr. Francisco A. Vilchez Baquerizo, pág. 25
- Influencia de la Insulina sobre la lipemia**, por la
Q. F. Srta. Fila Torres Ramos, pág. 30
- Influencia de los estrógenos sobre la calcemia de
las palomas**, por la Q. F. Srta. Genara Guzmán
Pagaza, pág. 34

En todas partes del mundo

Soranil **WANDER**

*(nueva sulfapiridina
calcica mejorada)*



El remedio seguro y mejor tolerado
en los casos de

**Blenorragias
Neumonías
Meningitis
Septicemias**

DR A. WANDER S.A. BERNA · SUIZA

Fabricantes de productos dietéticos y farmacéuticos desde 1865

Representantes para el Perú:

PIAGET HNOS. — Avenida Wilson 706 - 712

Teléfono 13429 — Apartado 1837 — Lima.



Cátedra de Farmacología de la Facultad de Farmacia de Lima
Profesor Dr. Carlos A. Bambarén.

Oxalemia al estado normal y patológico

Por el Q. F. Sr. FRANCISCO A. VILCHEZ BAQUERIZO

El estudio bioquímico del ácido oxálico ha sido y sigue siendo tema de mucha importancia entre los investigadores. Las discusiones, al respecto, son dignas de tomarse en cuenta, especialmente las que se refieren al índice oxalémico. La falta de investigaciones en el Perú ha despertado en mí el deseo de contribuir, con el presente trabajo, al estudio del ácido oxálico en sangre de sujetos aparentemente sanos y en enfermos.

El ácido oxálico influye grandemente en una serie de procesos morbosos, hasta el extremo de producir hiperoxalemia crónica. Su determinación en tales casos se hace indispensable y el método debe ser preciso, dadas las cantidades pequeñas que existe en la sangre; igualmente, es también interesante comprobar, las variaciones que puede experimentar por influjo de diversas sustancias farmacológicas.

El tema me lo sugirió el Dr. **Carlos A. Bambarén**, catedrático de Farmacología, quien me alentó con su entusiasmo en esta investigación, por lo que le presento mis agradecimientos.

DETERMINACION CUANTITATIVA DE LA OXALEMIA

La determinación cuantitativa del ácido oxálico en la sangre se conceptúa, todavía, por muchos autores, como problema complicado de laboratorio. Los diversos métodos que existen son bastante difíciles y defectuosos y se les considera inexactos. Tal vez a esto se debe la discordancia que ha existido entre los diversos autores, cuando se trata de fijar las cifras de oxalemia normal y patológica. Existen muchos y diferentes métodos, pudiéndose anotar entre los más corrientes los de **Solkowsky, Dudez, Albahary, Izumi, Susuki, Kamiya, Dodds y Gallimore, Loeper, Kouri, Guillamin, Merz y Maugeri**, y de **Douris y Beck**. Todos utilizan el suero sanguíneo, y se basan, en su gran mayoría, unos en la extracción del ácido oxálico por éter y otros en la precipitación directa del ácido oxálico en el filtrado tricloroacético. Sería engorroso detallar cada uno de ellos, pero vale la pena indicar, ligeramente, el fundamento de los más corrientes.

Entre los métodos que precipitan directamente el ácido oxálico, está la técnica de **Douris y Beck**. Estos investigadores en el filtrado tricloroacético, previa ligera alcalinización con NH_3 , pre-

cipitan el ácido oxálico con acetato de Calcio al 10%, para luego dosar con KMnO_4 n/100, después de una serie de fases que indica la técnica.

Izumi, Susuki y Kamiya, utilizaban, en cambio, para hacer la precipitación, Sulfato de Cerio en un medio cuyo pH debe ser de 2.3.

Loeper, igualmente, utiliza el método de la precipitación, pero para ello hace uso del CaCl_2 en el filtrado tricloroacético del suero sanguíneo, y luego determina por titulación con el permanganato de potasio, el ácido oxálico.

Entre los métodos de extracción previa del ácido oxálico, está el método de **Solkowisky**, que realiza la extracción con éter acidulado con HCl, para determinar al final, por pasada, en forma de CaSO_4 , previa una precipitación con CaCl_2 . **Dudlez**, en cambio, hace la extracción con éter alcoholizado, para luego determinar colorimétricamente.

Según **Corona** éstos procedimientos adolecen de diversas causas de error, pues se supone, por ejemplo, según él, que el ácido oxálico es totalmente extraído por el éter, lo cual no es del todo exacto. Además, se supone que el oxalato de Calcio es completamente insoluble en agua, cuando en realidad se disuelven 5.5 mgrs. por litro de agua a 18° y 6.8 mgrs. a 25° . Además la presencia del CaCl_2 aumenta esta solubilidad debido probablemente a una relación de equilibrio que se establece con formación de pequeñas porciones de HCl. En soluciones salinas complejas, las causas de error, por disminución, son mayores, porque aumenta un poco la solubilidad del Oxalato de Calcio.

Por mi parte, en las experiencias que he realizado, he usado el método de **Merz y Maugeri** y el método de **Guillaumin**.

METODO DE MERZ Y MAUGERI.— Este procedimiento practicado, también, por **Thomsen**, utiliza los siguientes reactivos:

Solución de ácido tricloroacético al 20%.

Solución de agua de cal saturada, libre de carbonatos.

Solución de rojo de metilo al 0.2% en alcohol.

Solución de soda al 30%.

Solución de MgSO_4 al 0.5%.

Solución de H_2SO_4 al 20%.

Solución de MgSO_4 al 1%.

Solución de KMnO_4 n/100.

Solución de IK al 10%.

Solución de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ n/100.

Solución de almidón en agua saturada con NaCl.

Técnica.— 1º—Tómese 5 cc. de suero y precipítese con 5 cc. de ácido tricloroacético al 20%. Filtrase y tómese 5 cc. que se colocan en un tubo de centrifugación.

2º—Se adiciona 2 cc. de Agua de Cal y una gota de rojo de metilo. Luego soda al 30% hasta coloración rojiza y se deja 12 horas en reposo en un refrigerador.

3º—Se agregan 0.5 cc. de MgSO_4 al 0.5% y 1 o 2 gotas de soda al 20%. Se centrifuga y se lava 2 veces el precipitado con 1 cc. de agua destilada.

4º—Al precipitado se adiciona 0.5 de H_2SO_4 al 20 %, 2 gotas de MgSO_4 al 1% y 2 cc. de KMnO_4 n/100.

5º—Se homogeniza la mezcla con una bagueta de vidrio y se agrega amoniaco gota a gota y con cuidado, hasta un pH 5 que se aprecia en forma aproximada por el color rosado que toma el liquido. (Para fijar bien el color se puede agregar CH_3COOH diluido en caso necesario).

6º—Preparadas así las mezclas se dejan 12 horas en reposo, en un refrigerador.

7º—Luego se frota las paredes de los tubos con una bagueta, lavándose ésta con una gota de agua destilada y se somete el liquido a la centrifugación.

8º—Se decanta el liquido y se lavan las paredes con 5 cc. de H_2SO_4 n/1 y se llevan los tubos al baño de maría hirviente, y cuando el liquido interior llega a 80º, para lo cual se usa termómetro apropiado como agitador, se titula con KMnO_4 n/100 hasta legera coloración rosa persistente.

Los resultados se dan multiplicando la diferencia que se encuentra entre las dos titulaciones (muestra problema y muestra testigo) expresada en centímetros cúbicos, por 45, obteniéndose el resultado en miligramos de ácido oxálico en 1,000 cc. de suero.

El cuadro siguiente indica las cantidades de ácido oxálico, expresada en mgs. por 100 cc. de suero con el método de **Merz** y **Maugeri** y en 1,000 cc. de suero para el método de **Guillaumin**. Los dosajes fueron realizados en sangre de enfermos de los Hospitales "Arzobispo Loayza" y "Dos de Mayo"; y en personas aparentemente normales, residentes en ésta capital y sujetas a dieta corriente. La edad en los primeros osciló entre 45 y 70 años y la de los segundos entre 26 y 45 años.

Casos	Sexo	Diagnóstico clínico	Acido oxálico	Método empleado
Nº 1	F.	Diabetes	1.8 mgrs %	Merz y Maugeri
Nº 2	F.	"	0.0 mgr.	" "
Nº 3	F.	"	4.5 mgrs. %	" "
Nº 4	M.	Reumatismo articular crónico	31.5 mgrs. ‰	Guillaumin
Nº 5	M.	Litiasis renal	18 mgrs. ‰	"
Nº 6	F.	Diabetes	1.8 mgrs. %	Merz y Maugeri
Nº 7	F.	"	2.7 mgrs. %	" "
Nº 8	F.	"	0.0 mgr.	" "
Nº 9	F.	"	9.0 mgrs. %	" "
Nº 10	M.	Reumatismo articular	0.0 mgr.	Guillaumin
Nº 11	M.	"	9.0 mgrs. ‰	" "
Nº 12	M.	Aparent. sano	2.2 mgrs. ‰	" "
Nº 13	M.	" "	13.5 mgr. ‰	" "
Nº 14	M.	" "	0.9 mgrs. ‰	Merz y Maugeri
Nº 15	M.	" "	0.0 mgr.	" "
Nº 16	M.	" "	4.5 mgrs. %	Guillaumin
Nº 17	M.	" "	11.2 mgrs. ‰	"
Nº 18	M.	" "	0.0 mgr.	"
Nº 19	F.	" "	0.0 mgr.	"
Nº 20	M.	"	"	"
Nº 21	M.	"	2.2 mgrs. ‰	"

Indice oxalémico según algunos autores.—Jürgens y Spehr en sujetos sanos dan cifras de 6.2 a 9.7 mgrs. por 100 cc., Thomson sólo ha encontrado 1.1 mgrs. % e igualmente Loeper 1 mgr. %. Merz y Maugeri dan cifras de 4 mgrs. % y Jürgens y Spehr en enfermos dan las cifras elevadísimas de 68.4 mgrs. %. Leulier y Dorche admiten cantidades de 2 a 3 mgrs. ‰ y Corona da para la oxalemia normal cantidades de 0 a 5 mgrs. por 1,000 que pueden subir, dice, en casos patológicos a 50 y 100 mgrs. por 1,000.

Izumi y Suzuki en 1934 y Kamiya en 1937 han encontrado cifras que varían entre 2 y 4 mgrs%; Dodds y Gallimore informaron haber encontrado de 0.4 a 0.6 mgrs%.

Observaciones.—Por la experiencia que he adquirido, recomiendo:

1°—Al realizar el método de **Guillaumin**, tener cuidado en el control de la temperatura en el momento de realizar la titulación, y dar por terminada ésta cuando la coloración rosada persista durante 15 segundos.

2°—Es necesario trabajar con tubos de centrifuga completamente esterilizados y secos.

CONCLUSIONES

1°—Se ha estudiado en Lima el ácido oxálico en la sangre de sujetos aparentemente sanos y en casos morbosos.

2°—La oxalemia máxima en los casos aparentemente sanos es de 13.5 mgrs por 1,000 cc. según el método de **Guillaumin** y de 0.9 por 100 cc. según la técnica de **Merz y Maugeri**.

3c—En enfermos he encontrado una oxalemia máxima de 31.5 mgrs por 1,000 cc. según el método de **Guillaumin** y 4.5 mgrs por 100 cc. según el método de **Merz y Maugeri**.

4°—Los métodos cuantitativos para dosar oxalemia son sumamente delicados; el método diferencial de **Guillaumin** es exacto por la doble titulación que se realiza, pero tiene el inconveniente de emplear gran cantidad de suero sanguíneo.

BIBLIOGRAFIA

- ADOLPH W. H. y LIANG C. C.—Fate of oxalic acid administered to rat. — "Journal Biological Chemistry".—Vol 146—Philadelphia December 1942.
- BARRET J. F.—Absortion and excretion of oxalates.—"Lancet"—Vol. 243.—London 1942.
- BERGES D. R.—Oxalaturia: frecuencia y significado clínico.— "Revista clínica de Sao Paulo".— Vol. XIV.— Oct. 1943
- BARRETT J. F. B.—Oxalates contained in bood. — "Biochemical Journal".— Vol 37.—Philadelphia.—Julio de 1943.
- CORONA LUIS T.—Tratado de Química normal y patológica de la sangre.— 3a. edición.— Santiago de Chile.— 1942.

DA MOTTA LYRA.—Contribucao as determinacoes das oxalemia e oxaturia.—
"Revista do Química e Farmacia de Río de Janeiro".—Vol. XII.—Feb. 1947.

DEULOFEU V. y MARENZI A. D.—Curso de Química Biológica.—4a. Edición.—
Buenos Aires 1946.

FRISCHBIER y RISHTOTEIGER.—Formation of oxalic acid by *Aspergillus Niger*
in bread and straw.—"Nutrition Abstracts Reviews".—Vol. VII.—London.—
1942.

GUIDO J. J. —Normas dietéticas a seguir en la litiasis oxálica urinaria.—"Pren-
sa Médica Argentina".—Año XXI.—Sep. 20. Buenos Aires 1944.

MANRIQUE V.—La litiasis urinaria y el ácido oxálico.—"Actualidad Médi-
ca Peruana".— Vol. VIII.—Lima Sept. 1942.

SCHEINKMAN E. A.—Characteristics of the products of chemical and bioche-
mical dissociation of ascorbic acid. Qualitative detection and quantitative analy-
sis of oxalic acid. Effect of ascorbic acid on the excretion of oxalic acid by
Guinea pigs.—"Nutrition Abstracts and Reviews".—Vol. XI.—London.—Enero
de 1942.

VALENZUELA R.—Oxalemia. —"Anales de Química y Farmacia". — Santia-
go de Chile.— 1931.

VILLELA GILBERTO G.—Bioquímica do Sangue.—Río de Janeiro 1941.

Cátedra de Farmacología de la Facultad de Farmacia de Lima
Profesor Dr. Carlos A. Bambarén.

Influencia de la Insulina sobre la lipemia

Por la Q. F. FILA TORRES RAMOS

(Conclusión)

A continuación inserto los cuadros en los que se resumen las
investigaciones efectuadas para comprobar la influencia de la In-
sulina sobre la lipemia. Van en el orden en que se agrupó los
casos estudiados:

CUADRO I.—SUJETOS SIN APARENTE ALTERACION ENDOCRINA

Nombre	Antes de Insulina			Dosis de Insulina	Después de Insulina		
	Lípidos totales	Colesterol total	Acidos grasos		Lípidos totales	Colesterol total	Acidos grasos
	%	%	%		%	%	%
S. T.	1008	275	733	20 U	640	175	465
V. S.	530	225	305	20 U	800	190	610
G. D.	540	160	380	20 U	350	185	165
A. de la C.	880	200	680	20 U	640	190	450
J. E.	620	145	475	50 U	550	145	305
R. C.	550	170	380	20 U	870	215	655
O. V.	760	215	645	20 U	649	185	464
D. C.	620	130	490	20 U	920	275	645
S. T.	550	165	385	10 U	548	165	383
C. R.	440	120	320	10 U	438	130	308
O. B.	535	135	400	10 U	533	135	398

El primer examen de la sangre se realizó en ayunas; el segundo 2 horas después de la inyección de Insulina.

CUADRO II.—PACIENTES DIABETICOS

Nombre	Antes de Insulina				Dosis de Insulina	Después de Insulina		
	Glicemia	Lípidos totales	Colesterol total	Acidos grasos		Lípidos totales	Colesterol total	Acidos grasos
		%	%	%		%	%	%
J. C.	1.10	560	235	325	10 U	555	200	355
C. F.	1.62	800	310	490	20 U	700	290	410
A. A.	1.40	689	290	399	15 U	550	250	300
C. P.	1.50	650	275	375	15 U	650	275	375
E. I.	1.15	522	250	272	20 U	540	225	315
C. M.	2.10	800	205	605	20 U	558	225	353
M. C.	1.32	550	165	385	20 U	552	165	387
J. E.	1.20	607	205	402	15 U	580	200	380
C. V.	2.28	700	185	515	20 U	565	225	431
F. R.	1.80	670	275	395	10 U	550	205	345
V. S.	50 gr. orina	584	170	414	20 U	580	165	425
J. T.	3.57	720	310	410	40 U	509	135	374
A. C.	2.52	510	205	305	40 U	708	205	503
I. M.	1.40	900	290	610	40 U	1034	330	704
S. G.	2.04	400	180	220	40 U	400	180	220

Se hicieron dos investigaciones para probar la influencia de la Insulina sobre la lipemia: una en ayunas y otra después de emplear Insulina.

CUADRO III.—PSICOPATAS CON SHOCK INSULINICO

Nombre	Antes del shock insulínico			Dosis de Insulina	Después del shock insulínico		
	Lípidos totales	Colesterol total	Acidos grasos		Lípidos totales	Colesterol total	Acidos grasos
	%	%	%		%	%	%
M. F.	480	190	290	70 U	270	150	120
A. L.	340	145	195	150 U	630	185	445
H. V.	430	200	230	110 U	350	190	160
H. T.	500	190	310	70 U	420	165	255

Se efectuaron dos investigaciones: una en un día, en que se suspendió el tratamiento, y otra en pleno coma hipoglucémico.

CONCLUSIONES

1.—Se ha estudiado la influencia de la Insulina, sobre la lipemia en el hombre aparentemente sano, en diabéticos y en pacientes psicóticos, tratados con shock insulínico, averiguándose las variaciones cuantitativas de lípidos totales y colesterol.

2.—En los sujetos sin aparente alteración endocrina, la Insulina actúa sobre la lipemia cuando hay variaciones previas; en aquellos sujetos con niveles normales, el descenso de la lipemia es muy ligera o nula.

3.—La hiperlipemia excesiva o moderada de los diabéticos, disminuye por acción de la Insulina, comprobándose descensos apreciables en las hiperlipemias acentuadas, como resultado de una mejor utilización de los hidratos de carbono, y consiguiente disminución del metabolismo graso.

4.—Los individuos en los que aumenta la lipemia y el colesterol después de inyecciones de Insulina, son posiblemente sujetos resistentes a esta sustancia farmacológica. I no pudiendo su organismo responder con un aumento de azúcar, por la acción hipoglucemiante de la Insulina, aumentan los lípidos sanguíneos.

5.—El aumento de colesterol en los diabéticos, disminuye por acción de la Insulina.

La hiperlipemia de los diabéticos, se debe, generalmente, a un aumento de colesterol sanguíneo.

6.—La lipemia de los psicópatas tratados con altas dosis de Insulina, para provocar shock curativo, es normal o menor que las cifras aceptadas como normales; porque esta sustancia farmacológica acelera probablemente la combustión y depósito de los hidratos de carbono y grasas, disminuyendo, consecuentemente, su contenido en la sangre, durante el coma.

BIBLIOGRAFIA

BODANSKY y BODANSKY. — Bioquímica de la enfermedad.—pág. 280— México 1942.

JIMENEZ DIAZ C.—Lecciones sobre enfermedades de la nutrición.—pág. 399-504.—Madrid 1941.

DUBOIS.—Metabolism in health and Disease. — pág. 304. — Philadelphia 1940.

ZUNZ EDGARD.—Elements de Pharmacodinamie Générale.—pág. 127.— París 1930.

FONGI ENRIQUE.—Metabolismo.—pág. 73.—Buenas Aires 1946.

POULSON E.—Farmacología.—pág. 544.—Barcelona 1926.

CATTANEO FRANCO y COLLI ALDO.—Cholesterol and Diabetes Mellitus I comparison of blood sugar and Cholesterol before and after Insulin treatment.—"Archivio per le studio della Fisiopatología e Clínica del ricambio".— N° 10, pág. 181 a 210.—Pavía 1942.

UMBERT F.—Enfermedades de la nutrición.—pág. 125.—Buenos Aires 1928.

GRANDWOHL R. B.—Clinical Laboratory methods and diagnosis.—pág. 246.—St. Louis 1943.

DELAY JEAN, SOULAIRAC A. et JOUANNAIS S.—Modifications humorales consécutives a l' Insulinothérapie.—"Comptes Rendus des Seances de la Societé de Biologie et de ses Filiales".—N° 39.—pág. 450.—París 10 Mai 1945.

JAMES JOHN and MACLEOD RICKARD.—Carbohydrate metabolism and Insulin.—pág. 90.—New York-1926.

CORNIL L., SCHACHTER M. et VAGUE. J.—Les Maigres. Eutde chimique et physiopatologique.—pág. 39.—París 1945.

MATA MANUEL.—Método para la determinación de la lipemia y su interpretación en la Diabetes.—"Medicina".—Tomo 24.—N° 462, pág. 236 a 239.—México Junio 1944.

MARAÑON G.—Enfermedades endocrinas y del metabolismo.—pág. 326.—Madrid 1939.

MEYER y GOTLIEB.—Farmacología experimental. —pág. 612.— Madrid 1930.

MEYER M., HARRIS JOSEPH, BLALOCK R. and MORWITZ WILLIAM A.—Metabolic studies during Insulin hipoglicemia therapy of the psychosis.—"Archives of Neurology and Psychiatry".—Vol 40.—pág. 116.—New York July 1938.

MERCADO REINA JULIA.—Dosaje de ácidos grasos y colesterol de la sangre, con la técnica de Manuel Mata, de Cuba.—"La Crónica Médica".—Lima 1945.

MUÑOZ JUAN M.—La lipemia en los hipofisoprivos.—Tesis.—Buenos Aires 1931.

PENDE N.—Endocrinología.—pág. 486.—Buenos Aires 1937.

RONDONI P.—Compendio de Bioquímica y su aplicación a la patogenia y diagnóstico.—pág. 664.—Barcelona 1939.



KATZENELBOGEN S.—Studies in Schizophrenia chemical analysis of blood and cerebrospinal fluid.—“Archives of neurology and Psychiatry”.—Vol. 37.—pág. 881.—New York Abril 1937.

OLMEDO JIMENEZ ESTELA ISABEL.—Lípidos totales en suero de cancerosos, Importancia del índice de iodo como revelador de insaturación en los cancerosos.—Tesis.—Asunción 1946.

DEULOFEU V. y MARENZI A. D.—Química Biológica.—pág. 292-87.—Buenos Aires 1946.

WOLF WILLIAM.—Endocrinology in modern practice.—pág. 451.—Philadelphia 1937.

FALTA WILHELM.—Diabetes Sacarina.—pág. 58.—Buenos Aires 1940.

Cátedra de Farmacología de la Facultad de Farmacia de Lima
Profesor Dr. Carlos A. Bambarén.

Influencia de los estrógenos sobre la calcemia de las palomas

Por la Q. F. Srta. GENARA GUZMAN PAGAZA

(Conclusión)

Rein y Mark, inyectaron material estrogénico crudo a conejos durante 13 a 26 días, anotando una disminución de 1.7 a 3.5 mg. de Calcio por 100 de suero. En cambio **Menzi** en perros castrados encontró un aumento del Calcio del suero, después de la inyección de hormona folicular; **Mathieu y Barnes** hallaron que el “theelol” y la “theelina” disminuyen el Calcio de la sangre en perros paratiroidectomizados; no así, en normales, encontrando el “theelol” más activo que la “theelina”. **Dixon**, en una serie de estudios no halló relación entre el nivel del Calcio de la sangre, el estro, y el embarazo, administrando hormonas ováricas, habiendo empleado en su estudio perros, ratas y conejos. **Cannavó** obtuvo resultados negativos en hombre, perros y conejos. **Hagben y Charles** concluyeron que la pulpa de pituitaria puede causar una pequeña disminución en el Calcio de la sangre en conejos. **Frei y Emmerson** consideran un aumento de 0.5 mg.%, bastante significativo, **Marlow y Koch** realizaron sus experiencias en pollos, en los cuales obtuvieron aumentos considerables; en ratas y conejos, a los que administraron extractos de ovarios, encontraron aumento en el Calcio sanguíneo después de las experiencias, pero estos aumentos fueron irregulares e insignificantes en relación con los controles a los que inyectaron acei-

te de olivo; así como también con las fluctuaciones normales observadas antes de las inyecciones, necesiéndose otras experiencias para poder afirmar este concepto.

Zondek, haciendo similares estudios en las aves observó que la estrona, incluyendo el dietilestilbestrol, produce de inmediato hipercalcemia e hiperlipemia, tomando para sus experimentos gallos normales, en los cuales la cifra cálcica era de 15 mg. por ciento, que aumentaba hasta 117 mg. por ciento después de inyecciones de benzoato de estradiol. En cambio, cuando se administró dietilestilbestrol en cantidad de 4 mg. diarios, después de dos días, el Calcio solo aumentó en el gallo a 22.6 mg.%, alcanzando después de seis días de este tratamiento, la cifra de 41.4 mg.%. Este investigador haciendo experiencias en animales en los cuales había inhibido la función gonadotropa, con sucesivas administraciones estrogénicas, obteniendo todos los signos típicos del enanismo experimental, observó que presentaban alteraciones óseas características, consistentes en opacidad de la cavidad medular, no existiendo diferencia alguna entre las diáfisis y las epífisis, siendo muy manifiesta en el femur, la tibia y la columna vertebral. Estos resultados los confirman **Gardner** y **Pfeiffer** en las palomas, a las que administraron estrógenos, encontrando junto a un aumento del nivel cálcico, del fósforo lipídico y fósforo inorgánico, cambios en el esqueleto de estos animales, similares a los anteriormente descritos. Más tarde, en 1939 **Landaur, Pfeiffer, Gardner y Man**, en palomas, **Pfeiffer, Gardner y Kinschbaun** en gorriones; **Landaur, Pfeiffer, Gardner y Shaw** en patos, encontraron iguales variaciones. **Day y Follis** realizando experiencias en ratas administrando por medio de inyecciones subcutáneas benzoato de estradiol, encontraron iguales cambios histológicos en los huesos, con un simultáneo aumento en la concentración del Calcio sanguíneo, sobre todo en aquellos en los cuales se habían producido definitivos cambios en el esqueleto. Existe, pues, una estrecha relación entre las modificaciones histológicas y el aumento del nivel cálcico producido por los estrógenos.

Según **Avery** y colaboradores, existen períodos de acción efectiva y nula de los estrógenos y de la gonadotropina sobre el Calcio y los lípidos. **Riddle** haciendo sus experimentos con inyecciones prolongadas de estrógenos del suero de la yegua preñada, en palomas inmaduras hembras y machos, señaló la producción de variaciones apreciables del Ca y P, pero en forma fluctuante. Está ayudaría a explicar un tanto la imposibilidad de producir el aumento marcado del Calcio sanguíneo en los mamíferos, después de inyecciones de estrógenos; siendo lo más seguro que los mamíferos regulen el Calcio en forma más efectiva y entre límites mucho más estrechos que las aves; dado que aún entre éstas existen períodos refractarios a dicha acción. En los mamíferos la administración de estrógenos, afecta en forma directa o indirecta la osificación.

Años después **Riddle** y **Mc Donald**, realizaron experiencias en palomas normales, paratiroidectomizadas e hispofisectomizadas, a las que inyectaron por vía intramuscular benzoato de estradiol de 0.1 a 0.3 mg., obteniendo grandes aumentos en una

proporción comprendida entre 2 a 10 veces más que la normal, siendo la fracción no ultrafiltrable del Calcio sanguíneo, semejante a la producida por el ciclo ovárico natural. **Riddle y Senum**, observaron también la acción de los estrógenos sobre la calcemia y la lipemia en pichones machos y hembras, normales, tiroidectomizados y pancreatomizados. **Riddle, Rauch y Smith** en 1944 estudiaron en igual forma la acción de los estrógenos sobre el Calcio del plasma y la formación ósea perióstica de los huesos en pichones normales, paratiroidectomizados e hipofisectomizados, mantenidos en condiciones adecuadas, para poder soportar la operación y a los que les suministraron una dieta especial; se comenzó la experiencia solo cuando en los operados había una marcada reducción del Calcio del plasma. El estrógeno administrado fué el dietilestilbestrol; el nivel cálcico antes de la experiencia oscilaba entre 6.0 a 9.1, después del cuarto día de la administración llegó a 19.1 y 26.0 mg.%; en cambio, dosis crecidas de andrógenos, administrados a otro lote de aves, no dieron resultado alguno.

Estos trabajos prueban que los estrógenos influyen directamente en la calcemia de los animales ovíparos, produciendo aumento considerable.

PARTE EXPERIMENTAL

Materia] empleado. — He empleado palomos de Castilla de los dos sexos en número de nueve, divididas en dos grupos, el grupo experimental y el de control, siendo en número de 6 las primeras y de 3 las segundas; todas ellas estaban completamente desarrolladas; ambos grupos fueron mantenidos exactamente bajo las mismas condiciones, consistiendo su dieta en maíz amarillo molido, trigo y arena. El estrógeno empleado fué la Amniotina Squibb, estrógeno natural obtenido de la orina de la yegua preñada, cedida galantemente por sus representantes en Lima.

El grupo sometido a la experiencia recibió diariamente 2,000 U. I. que fueron inyectados en los músculos de la pierna, alternativamente al lado derecho y al izquierdo; las de control no recibieron estrógeno alguno.

La sangre para el dosaje se extrajo de la vena del ala, sin anestesia, y se empleó la técnica de **Kramer y Tisdall**, modificada por **Clark y Collip**, para la investigación cuantitativa del Calcio.

El primer grupo estuvo constituido por tres machos y tres hembras y el segundo por dos machos y una hembra; la primera determinación del Calcio en los dos grupos de palomas se hizo antes de administrarse el Estrógeno, encontrándose que el Calcio fluctuaba entre 6.5 a 11.2 mg. por 100 c. c. de suero; comenzando inmediatamente a inyectarse 2,000 U. I. de Amniotina Squibb diariamente. La segunda determinación se realizó 24 horas después de la primera administración, encontrándose que el Calcio sanguíneo, tanto en los machos como en las hembras, aumentó de 9 a 13.5 mg%, mientras que el grupo de control permaneció casi estacionario, con pequeñísimas variaciones. El tercer dosaje se realizó 4 días después, o sea cuando ya se había administrado 8,000 U. I. de Amniotina, comprobándose el cre-

ciente aumento del Calcio, que ya oscilaba entre 11 a 16 mg.%, permaneciendo invariable en el grupo de control. La administración de 2,000 U. I. se continuó durante 15 días; las muestras de sangre se tomaron a los 8 y 15 días, comprobándose que el Calcio sanguíneo seguía en aumento, llegando a los 8 días a 15 y 19.5 mg% y a los 15 días a más del doble del nivel cálcico normal, o sea 19.2 a 24.2. En cambio, en las palomas de control no se notaron variaciones significativas.

Comprobada la acción de la Amniotina en la elevación del nivel cálcico, se suspendió el tratamiento, tomándose nueva muestra de sangre 2 días después de cesar la administración, comprobándose que todavía persistía el aumento del Calcio sanguíneo; 6 días después el Calcio había descendido casi hasta su nivel normal.

Esta investigación confirma lo hallado por Riddle y otros investigadores, que afirman que la administración de dosis sucesivas de estrógenos en las aves, produce aumento en la calcemia del suero sanguíneo. Según Riddle y otros investigadores la fracción ultrafiltrable es la que aumenta.

El cuadro siguiente muestra las variaciones del Calcio sanguíneo en las palomas.

CUADRO I—EFECTOS DE LA INYECCION DE AMNIOTINA SOBRE EL CALCIO SANGUINEO DE PALOMAS HEMBRAS.

Nº de la paloma	Miligramos de Calcio por 100 cc. de suero					Porcentaje de aumento
	Antes de administrar Amniotina	Después de administrar Amniotina				
		24 hs.	4 días	8 días	15 días	
2	8.5	9.2	11.0	15.1	19.50	11.00
4	11.2	13.7	16.5	19.0	24.20	13.00
6	7.1	10.0	13.5	17.2	20.50	13.40

CUADRO II—EFECTOS DE LA INYECCION DE AMNIOTINA SOBRE EL CALCIO SANGUINEO DE PALOMAS MACHOS

Nº de la paloma	Miligramos de Calcio por 100 cc. de suero					Porcentaje de aumento
	Antes de administrar Amniotina	Después de administrar Amniotina				
		24 hs.	4 días	8 días	15 días	
1	10.0	12.3	14.5	16.4	21.5	11.50
3	6.5	9.3	11.5	16.4	19.2	12.70
5	9.4	13.5	16.2	19.5	23.4	14.00

CUADRO III.—PORCENTAJE DEL CALCIO EN LAS PALOMAS DE CONTROL

Nº de la paloma	Miligramos de calcio por 100 c.c. de suero				
	1er. día	2º día	4º día	8º día	15º día
Machos					
1	6.0	6.30	6.20	6.0	6.0
2	9.0	9.10	9.50	9.3	9.5
Hembras					
3	8.9	9.00	9.40	9.0	9.2

CUADRO IV.—VARIACIONES DEL CALCIO SANGUINEO EN LAS PALOMAS DESPUES DE SUSPENDERSE LA ADMINISTRACION DE ESTROGENO

Nº de la Paloma	Miligramos de calcio por 100 c.c. de suero		
	15º día de administración	Días después de suspenderse la administración de Amniotina	
		Dos días	Seis días
Machos			
1	21.5	18.9	12.1
3	19.2	16.8	7.4
5	23.4	19.0	11.2
Hembras			
2	19.50	16,2	9.0
4	24.20	21,1	12.25
6	20.50	16,7	8.5

CONCLUSIONES

1.—Se ha estudiado por primera vez en el Perú, la influencia de los estrógenos sobre la calcemia de las palomas, comprobándose que su administración prolongada aumenta el nivel del Calcio sanguíneo.

2.—Pertenece a **Riddle** y su escuela el mérito de haber demostrado que en las aves el benzoato de estradiol aumenta la calcemia, aun cuando se haya extirpado las glándulas paratiroideas, señalándose de este modo un nuevo factor endócrino calcémigeno.

3.—Las experiencias llevadas a cabo con "Amniotina Squibb", que contiene los estrógenos totales contenidos en la orina de la yegua preñada, han permitido comprobar el aumento de Calcio sanguíneo en las palomas sometidas a la influencia de esta hormona.

4.—La hipercalcemia obtenida ha oscilado entre 19 á 25 miligramos por ciento de suero sanguíneo.

BIBLIOGRAFIA

ALTMAN M. and F. B. HUTT.—The influence of estrogens in ege yolk upon avian, blood calcium.—"Endocrinology".—Vol. 23.—pág. 793.—San Francisco 1938.

BURROWS HAROLD.—**Biological actions of sex hormones.**—pág. 379.—Cambridge 1945.

CLARK A. J.—**Farmacología aplicada.**—3ª edición.—Traducción de Rafael Méndez y Severo Ochoa.—pág. 560.—Barcelona 1930.

CLAUBERG C.—Las hormonas sexuales femeninas.—Pág. 42.—Madrid.—Buenos Aires 1935.

CORONA LEONIDAS.—**Química normal y Patológica de la sangre.** —Pág. 839 y siguientes.—3ª Edición.—Santiago de Chile 1942.

DEULOFEU V. y A. D. MARENZI.—Química Biológica.—Pág. 166. — 4ª edición.—Buenos Aires 1946.

DUNCAN GARFIELD G.—Enfermedades del metabolismo.—Pág. 167 y siguientes. — Barcelona. — Buenos Aires 1946.

EVANS LOVATT C.—**Principles of Human Phisiology.**—Pág. 780.—Ninth Edition.—London. 1945.

FISHER ALFREDO.—**Laboratorio (Análisis Clínicos).**—Pág. 166.—4ª Edición.—Buenos Aires 1945.

FONGI ENRIQUE G.—**Metabolismo.**—Pág. 154.—3ª Edición. — Buenos Aires 1946.

GARCIA FRANCISCO, VALDECASAS SANTAMARIA.—**Farmacología Experimental y Terapéutica General.**—Pág. 564.—Barcelona 1946.

GOODMAN y GILMAN.—**Bases farmacológicas de la terapéutica.**—Versión al castellano por José Giral y Pereira.—Tomo I, pág. 671.—México. 1946.

GROLLMAN ARTHUR.—**Essentials of endocrinology.**—Pág. 178.—London 1945.

GUTIERREZ NORIEGA.—Farmacología.—Pág. 453.—1ª edición. — Lima, 1946.

HARROW BENJAMIN.—**Tratado de Bioquímica y Manual de Prácticas de Bioquímica.**—Pág. 386.—Traducción de José Giral.—México 1946.

HEILBURN L. V. — **Tratado de Fisiología General.** — Pág. 277.—Versión al castellano de Izquierdo.—México 1946.

HARRY G. DAY and RICHARD H. FOLLIS.—Skeletal changes in rate receiving estradiol benzoate as indicated by histological studies and determination of bon ash, serum calcium and phosphatase.—"Endocrinology".—Vol. 28.—pág. 831.—1941.

HOUSSAY B. A., LEWIS, ORIAS, HUG, BRAUN y FOGLIA.—**Fisiología Humana,** pág. 597 y siguiente.—Buenos Aires 1946.

KOLMER JOHN A.—**Diagnóstico clínico por los análisis de laboratorio.**—Pág. 148.—Vol. I.—Traducción de la 1ª edición bajo la dirección del Dr. Alberto Folch.—México 1945.

KOLMER J. A. y F. BOERNER.—**Métodos de laboratorio clínico.** — pág. 787.—Nueva York 1943.

LEVIN L. and P. E. SMITH.—Is the blood-calcium level of mammals influenced by estrogenic substances.—"Endocrinology"—Vol. 22, pág. 315.—1938.

LEWIS JUAN T.—**Las glándulas paratiroides** (El metabolismo del Calcio)—Pág. 127.—Buenos Aires 1932.

MARLOW H. U. and LOUISE HUEY.—The effect on serum-calcium and inorganic phosphate of fractions obtained from crude avorian extracts.—"Endocrinology"—Vol 21.—pág. 85.—1937.

MARLOW H. U. and S. C. KOCH.—The effect of sex hormones on blood-calcium and inorganic blood-phosphate levels.—"Endocrinology". — Vol. 21.—pág. 72.—1937.

MAC DONALD MARGARET R. and OSCAR RIDDLE.—The effects of reproduction and estrogen administration on the partition of calcium phosphorus and nitrogen in pigeon plasma.—"Journal of Biological Chemistry".—Vol. 159.—pág. 445.—1946.

PITALUGA GUSTAVO.—Clínica y Laboratorio.—Pág. 48.—Habana 1946.

PFEIFFER C. A. and W. U. GARDNER.—Skeletal changes and blood serum-calcium level in pigeons receiving estrogens.—"Endocrinology".—Vol. 23, pág. 485.—1938.

RIDDLE O. and V. M. RAUCH.—Action of estrogen on plasma calcium and endosteal bone formation in parathyroidectomized pigeons. — "Endocrinology".—Vol. 35.—pág. 209.—1944.

RIDDLE O.—Cyclic changes in blood calcium, phosphorus and fat in relation to egg laying and estrogen production.—"Endocrinology".—Vol. 31.—pág. 499.—1942.

RIDDLE O., VITA M. RAUCH and GUINEVERE C. SMITH.—Changes in medullary bone during the reproductive cycle of female pigeons. "Anat Rec.". Vol. 90—295—Philadelphia 1944.

RIDDLE O. and MARGARET MC. DONALD.—The partition of plasma calcium and inorganic phosphorus in estrogen treated normal and parathyroidectomized pigeons.—"Endocrinology".—Vol. 36 —pág. 48.—1945.

RIDDLE O., V. M. RUCH and G. C. SMITH.—Action of estrogen on plasma calcium and endosteal bone formation in parathyroidectomized pigeons.—"Endocrinology".—Vol 36, — pág. 41.—1945.

ROSELLO HECTOR.—**Terapéutica y farmacodinamia.**—Pág. 212 y siguientes.—Tomo II.—Montevideo 1945.

VELAZQUEZ B. LORENZO.—**Farmacología y Terapéutica.** — Vol. II.—4ª edición.—Avila (España).—1945.

ZONDEK BERNARDO.—**Las hormonas sexuales del ovario y del lóbulo anterior de la hipófisis.**—Pág 51.—Barcelona.—Madrid.—Buenos Aires 1934.

ZONDEK BERNARDO.—**Funciones genitales de la mujer y su tratamiento hormonal.**—pág. 104 y siguientes.—Traducción de Ludovic Rosenthal. — Buenos Aires 1946.

—ooOoo—

