

La Crónica Médica

APARTADO 2563

LIMA - PERU

COMITE DE REDACCION

CARLOS A. BAMBAREN

Director

REDACTORES

EDMUNDO ESCOMEL — CARLOS MORALES MACEDO
LUIS D. ESPEJO — RAFAEL M. ALZAMORA — JOSE MARROQUIN
ERNESTO EGO-AGUIRRE — JORGE AVENDAÑO HUBNER,
LUIS QUIROGA QUIÑONES — HUMBERTO PORTILLO
GUILLERMO KUON CABELLO

Universidad Nac. May. de S

Ingresado el

MAY 30 1948

BIBLIOTECA CENT

Lima-Peru

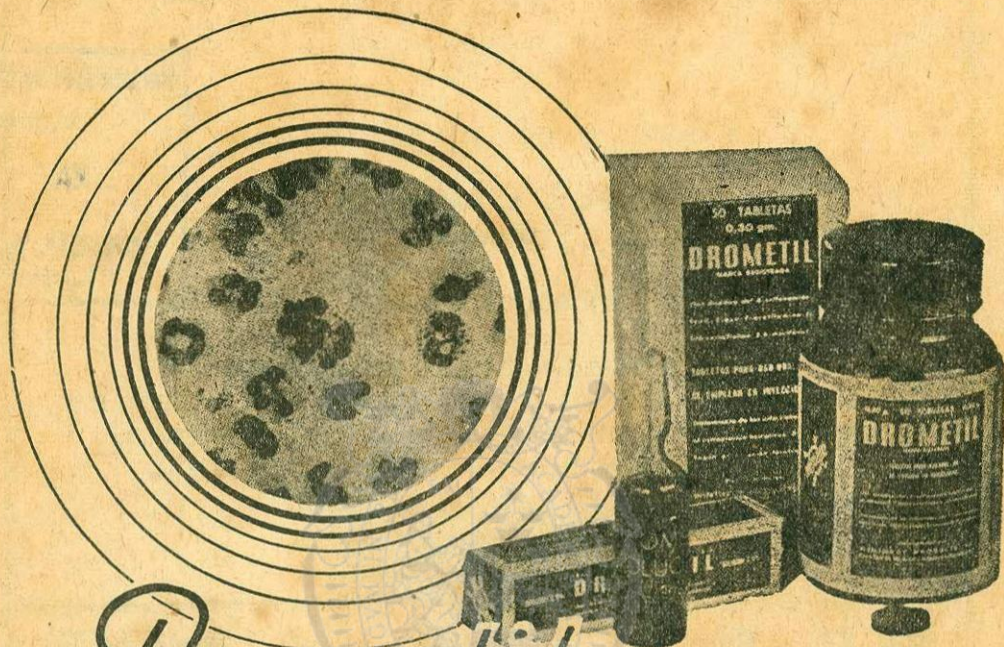
Año 65. - Núm. 1019

Mayo 1948

Sumario

NUMERO MONOGRAFICO

| | |
|--|----|
| Influencia del ácido para-aminobenzoico en la salicilemia experimental del conejo, por la Q. F. Srta. María Cristina Tejero Cornejo. Salicilato de sodio, salicilemia y reumatismo articular agudo, pág. | 74 |
| Técnicas para investigar la Salicilemia, pág. | 77 |
| Influencia del ácido para-aminobenzoico sobre la Salicilemia, pág. | 80 |
| Influencia de la polivinilpirrolidona sobre la Salicilemia, pág. | 81 |
| Parte experimental, pág. | 83 |
| Conclusiones, pág. | 87 |
| Prensa médica española. —Insuficiencia hepática en las afecciones tiroideas, pág. | 88 |



Drometil

(Sal) disódica del sulfonamido-lenil-azo-
acetilamino-hidroxinaftalino disulfónico).

TABLETAS
AMPOLLEAS



Manufacturado por
WINTHROP PRODUCTS INC., N. Y.
Laboratories en Rensselaer, N. Y.

Quimioterápico de efecto curativo
rápido y buena tolerancia recono-
cida, para la terapéutica interna
de las afecciones producidas por
el estreptococo.

DISTRIBUIDOS POR:

"LABORATORIOS WINTHROP", S. A.

AV. WILSON 1810

APARTADO 1637

TELEF 35937

LIMA - PERU

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

Influencia de ácido para-aminobenzoico en la salicilemia experimental del conejo

Por la Q. F. Srta. MARIA CRISTINA TEJERO CORNEJO.

Los beneficios farmacológicos del Salicilato de Sodio en la "fiebre reumática o reumatismo articular agudo", hace muchos años que se acepta en la Medicina moderna, tanto que el gran maestro francés **Javier Arnozan**, en su notable libro "La terapéutica en veinte medicamentos", de gran éxito en los primeros años del presente siglo, lo proclamó como uno de los fármacos de probada acción curativa.

Y aunque todavía hay algunos aspectos que necesitan dilucidarse, respecto al mecanismo de la acción farmacodinámica del Salicilato de Sodio, sin embargo, existe un hecho adquirido que explica, en gran parte, el resultado satisfactorio de la droga en la enfermedad de **Bouillaud**, este hecho es su grado de concentración en la sangre.

No hay duda que el Salicilato de sodio, pertenece al grupo de drogas que necesitan para actuar un cierto grado de concentración sanguínea y que la cifra de salicilemia es indispensable para explicar su poder de inhibición sobre el factor microbiano del reumatismo articular agudo, aunque no posea acción etiotrópica o bacteriostática.

La comprobación reiterada de muchos investigadores, que la salicilemia es factor que explica el éxito o fracaso del Salicilato de sodio en el reumatismo articular agudo y que el grado de concentración sanguínea es difícil de mantener en sus niveles necesarios, por la rápida eliminación del fármaco, ha hecho que en los últimos tiempos se aumente la dosis administrada a los enfermos, aunque se produzca el "salicilismo" o que se busque recursos para conseguir salicilemias prolongadas. Con poco tiempo de diferencia entre sus comprobaciones, investigadores norteamericanos y franceses han afirmado que descubrieron recursos para incrementar la salicilemia sin emplear dosis masivas de Salicilato de sodio. Como el Acido para-aminobenzoico es, según los primeros, la sustancia química que ha conseguido en enfermos reumáticos mantener la salicilemia en niveles más altos que cuando se emplea solo el Salicilato de sodio, he estudiado experimentalmente si los mismos resultados se consiguen en el conejo.



El trabajo consta de las siguientes partes: En la primera, estudio la salicilemia en relación con el Reumatismo articular agudo; en la segunda, describo las técnicas propuestas para dosar la salicilemia; en la tercera expongo en forma sucinta la influencia del Acido para-aminobenzoico y de la Polivinilpirrolidona sobre la salicilemia; en la cuarta parte las experiencias llevadas a cabo en el conejo para investigar el aumento de la salicilemia por influjo del Acido para-aminobenzoico, para terminar en la quinta parte con un resumen o conclusiones de los resultados obtenidos.

El tema me lo sugirió el Catedrático de Farmacología Dr. **Carlos A. Bambarén** y fué posible llevarlo a cabo por la bondadosa acogida del Dr. **Telémaco Batisttini**, director del Instituto Nacional de Higiene, y por la sabia dirección del Dr. **Oscar Miró-Quesada Cantuarias**, del mismo Instituto. A todos presento mi gratitud.

SALICILATO DE SODIO, SALICILEMIA Y REUMATISMO ARTICULAR AGUDO.

Fué en 1830 que el farmacéutico francés **Leroux**, extrajo de la corteza del sauce blanco (*Salix alba*), la salicina, que produce por hidrólisis glucosa y alcohol salicílico —saligenina— que **Trouseau**, ensayó contra el Reumatismo; de la salicina **Piria**, en 1838, obtuvo el ácido salicílico, que también **Cabeura** extrajo en 1844, de la "esencia de gaultheria" y que **Nolbe** y **Lautemana**, prepararon por síntesis en 1860 destilando el ácido carbónico a través de fenol.

Stricker y **Lepine** en 1876 y **Germain See** en 1877, puntualizaron el empleo terapéutico del Salicilato de sodio en el reumatismo articular agudo febril.

La acción farmacológica del Salicilato de sodio, se explica por la cantidad de Acido salicílico que libera en el organismo, lo cual depende de su solubilidad y de la cualidad de producir irritación local en los tejidos enfermos donde actúa y de su capacidad de acción sobre la hialuronidasa del *Estreptococo* que produce el reumatismo articular agudo. En efecto **Duran - Reynolds** en 1933 y **Kindall** en 1937, han demostrado que el *Estreptococo* hemolítico posee una cápsula de hialuronidasa, que **Francisco Guerra** ha estudiado en relación con el Salicilato de sodio, revelando con sus investigaciones que inhibe la acción enzimática de la hialuronidasa, sin la cual el *Estreptococo* hemolítico no puede exteriorizar su papel etiopatogénico en el reumatismo articular agudo.

La salicilemia determina diversas variaciones en las constantes hemáticas que juegan papel importante en el mantenimiento de la salud y en la patogenia de la enfermedad. Así, se sostiene que a pequeñas dosis el Salicilato de sodio no influye sobre el pH de la sangre, pero disminuye el ácido úrico y el azoe residual. En cambio, cuando la administración salicífica se prolonga, aumenta el azoe residual y la úrea, la reserva alcalina disminuye, produciéndose acidosis, que **Lorenzo Velásquez** estima, más como la suma del estado acidósico de la enfermedad de **Bouillaud**, que como resultado de la disminución de la reserva alcalina por la salicilemia.

Link y sus discípulos, han probado que el Salicilato de sodio determina hipoprotrombinemia y que ella, seguramente, no es ajena a los fenómenos hemorragíparos que se comprueban en las vísceras de los animales muertos experimentalmente con esta sustancia farmacológica y probablemente al mecanismo de su acción farmacológica. **Link** demostró, igualmente, la posibilidad de evitar la hipoprotrombinemia salicilica, administrando Vitamina K y según **Shapiro**, se requiere un miligramo de Vitamina K para impedir la acción hipoprotrombinémica de 6 gramos de Salicilato de sodio.

El Salicilato de sodio en dosis tóxica, produce un cuadro morbozo muy parecido al coma diabético y fué en 1908 que **Lee** señaló la presencia de acetona en la orina después de dosis elevadas de este fármaco; sin embargo, la acidosis salicilica, según **Paiseau** y **Friedman**, sería muy rara, siendo necesario contar con un factor de predisposición individual para que se produzca.

Entre los diferentes factores que regulan la salicilemia, hay que tener en cuenta la solubilidad de la sustancia farmacológica y la velocidad de absorción y eliminación del Salicilato de sodio. Desde el estómago comienza la absorción del Salicilato de sodio, que a los 15 minutos de su ingestión ya se encuentra en la sangre.

La difusión salicilica en el organismo, es rápida y general, pero de poca duración. Según la vía de absorción, la salicilemia alcanza su máxima concentración, en tiempo diferente, razón por la cual es necesario indicarla cuando se estudia este aspecto de la farmacología del Salicilato de sodio. Los compuestos salicilicos circulan en la sangre combinados con las hemoproteínas del plasma cualquiera que haya sido la vía de absorción: oral, rectal (**Bullrich**) y parenteral o endovenosa (**Mendel**).

Aunque la eliminación del Salicilato de sodio, varía según las distintas vías de administración, siempre es rápida, razón por la cual la salicilemia es fugaz. Como resultado de las observaciones de varios farmacólogos, se afirma que la eliminación del Salicilato de sodio, por vía urinaria, es de 65% cuando se administra por vía gástrica, de 45%, cuando se da por vía rectal y de 88% si se empleó la vía venosa.

Los diversos resultados obtenidos en el tratamiento de los reumáticos con el empleo del Salicilato de sodio, ha dado lugar a variadas interpretaciones. Para unos se debe a factores individuales, para otros a la naturaleza del agente patógeno, no faltando quienes hicieron intervenir la calidad del fármaco empleado, la vía utilizada para su administración y la dosis prescrita.

El estudio de la salicilemia, como pauta indispensable para seguir la evolución del tratamiento del Reumatismo por el Salicilato de sodio, ha dado lugar a múltiples comprobaciones e interpretaciones, muchas de las cuales no son concordantes. **Agustín Castellanos**, **René Montero** y **Otto García** que estudiaron en La Habana el tema en la enfermedad reumática del niño, han llegado a resultados que merecen referirse, no sólo porque tratan de la salicilemia, sino de otros aspectos farmacodinámicos de esta droga.

Estudiando la salicilemia en diversos períodos de tiempo, después de administrar una dosis única de un gramo de Salicilato de sodio por vía oral, los investigadores cubanos han comprobado que la concentración salicilica varía según que los dosajes se hagan a los 15 minutos,

30 minutos, 1 hora, 2 horas, 3 horas, 4 horas, 8 horas, 14 horas y 24 horas. Con las cifras obtenidas han formado una curva que denominan "perfil salicílico", cuyo acmé se alcanza a los 30 y 60 minutos, disminuyendo lentamente, de modo que a las 24 horas ya no hay Salicilato de sodio circulando en la sangre. Piensan que cuando el enfermo recibe el medicamento durante muchos días, su supresión no determina un descenso tan rápido de la salicemia, tal vez porque cierta cantidad del fármaco estaba combinada con algunas sustancias químicas del organismo o fijada a determinados tejidos orgánicos, interpretación muy verosímil, si se piensa que el enfermo reumático ofrece peculiaridades humorales y tisulares en relación con su enfermedad.

Basándose en 14 observaciones de enfermos reumáticos, algunos con visceropatías de ese origen etiológico, **Castellanos, Montero y García**, afirman que las cifras que proporciona la investigación del Salicilato de sodio en la sangre y en los líquidos de diversas porciones del organismo humano, dependen de varios factores. Así, la concentración de la sangre dependería del momento en que se toma la muestra para el examen, en relación con la ingestión anterior de la droga, de la capacidad de metabolizar y eliminar el fármaco; del estado funcional de la glándula hepática y riñón; de la magnitud del proceso inflamatorio; de la etiología del proceso morbosos, etc. etc. Como prueba de la influencia de estos factores refieren un caso, en el cual mientras hubo insuficiencia hepática en el curso de hiposistolia, se presentaron signos de intoxicación salicílica, con concentración salicílica sanguínea inferior a la que hubo más tarde, en que la glándula hepática restableció su equilibrio funcional y alcanzó niveles más altos, sin presentar síntomas de salicilismo.

Refieren haber encontrado en el suero sanguíneo cifras mucho mayores que las referidas por otros autores, sin síntomas de intolerancia salicílica, aunque hacen la salvedad que sus observaciones se concretan a niños, que ofrecen mayor tolerancia a la droga, que personas adultas.

Estudiando la distribución del Salicilato de sodio en los diversos órganos afectados por el reumatismo, los autores cubanos han realizado comprobaciones interesantes, demostrativas de cuan diferente es el comportamiento del Salicilato de sodio en los sujetos sanos, en los reumáticos y en los que adolecen de otros procesos morbosos. Aunque **Oimer y Tetiau**, encontraron Salicilato de sodio en el líquido céfalo-raquídeo normal, en tres enfermos que ofrecían concentraciones mayores de 15 y 20 miligramos por 100 cc. de sangre durante varios días, los investigadores antillanos no hallaron cantidad dosificable, explicando estos hechos porque en los casos morbosos la cantidad de Salicilato de sodio es mayor, por la permeabilidad aumentada de la barrera hematomeníngea. En lo que respecta a la concentración del medicamento en los líquidos de las cavidades serosas, los autores tantas veces mencionados, refieren un caso de pleuresía serofibrinosa de naturaleza fímica, que ingería 6 gramos diarios de Salicilato de sodio y que el segundo día de administración del medicamento concentró 4.5 miligramos por 100 y a los siete se elevó la concentración en el líquido pleural a 17.6 miligramos por 100. En un caso de pericarditis exudativa sero-fibrinosa, obtuvieron una concentración de 8 miligramos por 100 en el líquido pericárdico y 14 miligramos por 100 en la sangre. Con-

Señores Médicos:

En el tratamiento de las infecciones focales y en las afecciones catarrales del aparato respiratorio.

Vacuna Inespecífica

(ANTIGENOS POLIMICROBIANOS)

Confiere inmunidad heterógena, preventiva y curativa

En el tratamiento de los síndromes entero-colítico y hepato-renal de etiología colibacilar.

Ora-coli

(VACUNA ANTICOLIBACILAR PER-OS)

Cura y previene los procesos morbosos de sede intestinal y hepato-renal, confiriendo inmunidad local y general.

EL DEPARTAMENTO MEDICO PROPORCIONA
MUESTRAS Y LITERATURA

LABORATORIOS MALDONADO S. A.

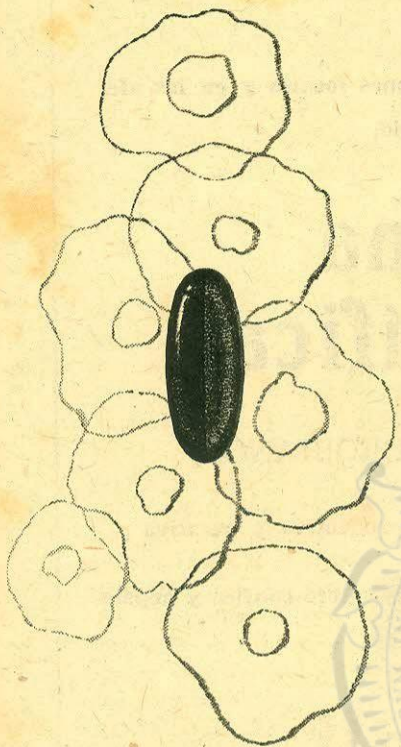
Av. Colombia 295

Teléfonos 37544—37545

LIMA—PERU

Universidad Nacional Mayor de San Marcos

cuatro principios esenciales en **una** cápsula



LIAFON

para una rápida y manifiesta regeneración hemoglobinica y respuesta reticulocítica.

Cada ingrediente de LIAFON juega por sí solo un papel importante en el desarrollo de los hematíes.

Cuando el hierro solo no es suficiente . . .
la administración simultánea de los cuatro principios esenciales contenidos en LIAFON generalmente causa una mejoría rápida y notable en el cuadro hemático del paciente.

LIAFON es específico en la anemia macrocítica o microcítica, ya se presenten solas o en combinación.

CADA CAPSULA DE LIAFON SUMINISTRA:

- Hígado desecado..... **0,5 gm.**
equivalente a 2 gm. de hígado fresco entero
- Sulfato ferroso desecado..... **0,13 gm.**
equiv. 0,19 gm. de sulfato ferroso, o 38 mg. de hierro elemental
- Acido ascórbico..... **50 mg.**
- Acido fólico..... **1,67 mg.**

Frascos de 25 cápsulas



*LIAFON ...
cuatro
principios
esenciales para
el desarrollo
de los hematíes*

LIAFON, MARCA DE E. R. SQUIBB & SONS

SQUIBB

E. R. SQUIBB & SONS

Av. Arequipa 1492

LIMA—PERU

Universidad Nacional Mayor de San Marcos
Universidad del Perú. Decana de América

cluyen, después de sus observaciones efectuadas sobre niños enfermos con Reumatismo y procesos morbosos exudativos de diversa naturaleza y con otras enfermedades, que la salicilemia es un elemento que debe investigarse para conducir correctamente un tratamiento con Salicilato de sodio, evitar intoxicaciones, dosis inadecuadas y retardo en la curación del proceso reumático. No hay duda, agregan, que el estudio de la salicilemia es elemento para regularizar la ingestión del medicamento, vigilándose de este modo el cumplimiento de las pautas farmacoterápicas.

TECNICAS PARA INVESTIGAR LA SALICILEMIA

La eficacia de la saliciloterapia en las afecciones reumáticas, es muy cambiante, pudiendo afirmarse que son innumerables los factores que la condicionan y que su averiguación es recurso indispensable para controlar debidamente el tratamiento del reumatismo articular agudo por el Salicilato de sodio.

Los estudios llevados a cabo para precisar la acción farmacológica del Salicilato de sodio, han probado que las llamadas "dosis útiles", son, por lo general, cantidades muy superiores a las indicadas por la Posología tradicional y que puede sostenerse que muchos casos considerados como salicilatoresistentes, son pacientes a los que se había tratado con dosis insuficientes, no terapéuticas. Estas comprobaciones que cambian completamente la Posología del Salicilato de sodio, plantean dos hechos de distinta naturaleza, pero ambos interesantes para merecer solución adecuada: El primero se refiere al estudio de la toxicidad del Salicilato de sodio y el segundo a encontrar un método práctico y seguro para dosificar la salicilemia, teniendo en cuenta que sólo con el conocimiento de la concentración del fármaco en la sangre, es posible, guiar la Posología y controlar la tolerancia e intolerancia individual a esta droga.

El primer aspecto no lo estudiaré, pero en cambio, las técnicas para investigar las salicilemias serán objeto, enseguida, de particular atención.

Fué en 1922, que **Herissey**, propuso la primera técnica para investigar el Acido salicílico en el suero sanguíneo y diversos líquidos del organismo; después **Snell y Snell**, **Ontaneda y Furloni**, **Herrera Ramos y Visca**, **Brodie**, **Undefriend y Coburn**, **Camponovo y William Keller**, han ideado diversas técnicas para dosificar la cantidad de droga que circula en la sangre de los reumáticos tratados con Salicilato de sodio, cualquiera que sea su edad, como lo han hecho **Agustín Castellanos**, **René Montero** y **Otto García**, demostrando la importancia de la salicilemia en el tratamiento de la enfermedad reumática del niño.

Se basan las técnicas propuestas para dosar el Salicilato de sodio en la sangre, en las reacciones coloreadas que produce el Acido salicílico o el núcleo fenólico, cuando se le pone en contacto con sales de fierro. Es en derredor de este dato fundamental, que giran las diversas técnicas propuestas para investigar la salicilemia.

El método propuesto por **Herissey**, exige el empleo de mucha cantidad de plasma sanguíneo y las cifras de salicilemia son muy inferiores a las que efectivamente existen.

Brodie, Undefriend y Coburn, emplean como reactivo el dicloroetileno, que corrientemente no se usa en los laboratorios clínicos.

Snell y Snell y Ontaneda y Furloni, aprecian el Salicilato de sodio sanguíneo o de los distintos líquidos orgánicos, dosándole como fenol lo que permite afirmar que las reacciones químicas que recomiendan no son específicos del Salicilato de sodio.

La técnica propuesta por **Camponovo**, extrae el Acido salicílico del suero o plasma por la Acetona, con lo que consigue precipitar las proteínas del plasma y retirar el Salicilato de sodio, sin necesidad de acidificación previa, por ser soluble en Acetona, lo mismo que el Acido salicílico. Como el líquido extraído está coloreado por las sustancias lipóidicas que contiene, dificultando la colorimetría, se le elimina agregando Cloroformo y agua destilada. Añadiendo sales de fierro, la coloración obtenida se compara en el colorímetro con una solución acuosa de Salicilato de sodio en cantidad conocida. Este método es bastante rápido y utiliza ventajosamente como testigo, soluciones acuosas de Salicilato de sodio y 1 cc. de plasma o suero. Este método ha sido adaptado al Fotómetro de Pulfrich, dándole las ventajas inherentes al uso de este aparato, con lo cual gana en mayor exactitud, simplicidad y rapidez.

El método de **Herrera Ramos y Pedro Visca**, dá la siguiente técnica: en un frasco de 30 cc. con tapón de corcho, colocar 4 cc. de suero, más 2 cc. de agua destilada y 0,2 cc. de una solución de Acido sulfúrico al 20 %. Se agregan luego 16 cc. de Eter sulfúrico y se agita fuertemente durante un minuto, se deja reposar y se adiciona 1,8 cc. de la solución de Acido sulfúrico, agitando durante 5 minutos; se decanta la parte etérea. Se hacen 3 nuevos agitamientos con Eter, usando cada vez 8 cc. del solvente, se contrifuga y se decanta la solución etérea. Se trata ésta con 0,80 gramos a 1,20 gramos de Sulfato de sodio anhidro. Se decanta el éter después de un rato y se le agrega 1 cc. de agua destilada y 1 gota de solución oficial diluida al 1/10 de Cloruro férrico. Se agita y se evapora el éter a la temperatura ambiente o en baño maría.

En presencia de Acido salicílico, el líquido acuoso toma un tinte violeta; esta solución se lleva a un volumen de 6 cc. Para la comparación se preparan soluciones testigos que contienen 4 cc. de suero normal, 2 cc. de una solución de Salicilato de sodio al 0,2 %, siguiéndose la técnica anteriormente descrita. Se hace uso del colorímetro. Los cálculos se realizan en la forma usual.

El método de **William Keller**, permite efectuar la determinación de la salicilemia en laboratorios pequeños y se puede realizar trabajando con suero o plasma sanguíneo; igualmente tiene la ventaja de trabajarse con el mínimum de tiempo y equipo. Se funda en la reacción de coloración del Nitrato de fierro, acidificado, con suero o plasma, sin extraer proteínas o sustancias que interfieran en la reacción. Se aplica el fotómetro eléctrico, el colorímetro tipo Klett o la estimación visual; para apreciar la salicilemia tiene casi 100 % de exactitud. Se determina el total del Acido salicílico más sus productos metabólicos contenidos en el grupo salicil.

Reactivos:

1º—Nitrato férrico hidratado al 1 % en ácido nítrico 0.07 normal.

- 2º—Nitrato férrico diluído. Reactivo que se prepara diluyendo el reactivo indicado anteriormente en proporción de 5 a 9 con agua. (5 partes de reactivo más 4 partes de agua).
- 3º—Acido nítrico 0.038 normal. Para preparar este reactivo se debe diluir Acido nítrico 0.07 N., en la proporción de 5 a 9 con agua (5 partes de reactivo más 4 partes de agua). El Acido nítrico 0.07 N, se prepara usando 4,69 cc. de Acido nítrico concentrado de $D = 1.42$ y completando 1 litro con agua destilada.

Modus operandi con foto-colorímetro.—En un tubo de colorímetro se coloca 9 cc. de reactivo de Nitrato férrico, diluído, y 1 cc. de suero para analizar. En otro tubo similar se coloca 9 cc. de Acido nítrico 0.38 N y 1 cc. de suero. Con una longitud de onda de 530 mu, se prepara el colorímetro ajustándolo a 100 % de transmisión. Luego se lee la intensidad de color del suero que se mezcló con el Nitrato de fierro. Con este dato se tiene directamente el nivel del Salicilato sanguíneo, que se compara con un gráfico previamente preparado. La intensidad de color del suero con Nitrato de fierro es bastante estable.

Para dosar Salicilato de sodio en la sangre con especto -fotómetro, la longitud de onda será de 530 mu; si se emplea colorímetro, usando filtros, la transmisión del filtro debe ser aproximadamente 530 mu.

Se prepara el gráfico que servirá de base para las comparaciones, con nuestras "pool" de suero sanguíneo de 10 personas normales, que no hayan tomado Salicilato de sodio y con cuyo suero se hace la reacción con el Cloruro férrico. El color que aparece cuando el Nitrato férrico acidificado reacciona con el suero "Pool", representa la densidad óptica de la interferencia de color encontrado en el suero normal.

La solución patrón de Salicilato de sodio, necesaria para hacer la gráfica, debe contener 1,16 miligramos de Salicilato de sodio por centímetro de agua, o 1 miligramo de Acido salicílico por centímetro cúbico de agua, que se diluye de 1 a 10 y de la cual cada centímetro cúbico contendrá 0,1 miligramos de ácido salicílico. En 7 tubos colorimétricos se coloca sucesivamente 0—, 0,5—, 1—, 2—, 3—, 4— y 5 cc. de la solución patrón de Acido salicílico, se le añade agua hasta completar 5 cc. de solución. A estos tubos patrones que representan 0—, 5—, 10—, 20—, 30—, 40— y 50 miligramos de Acido salicílico en 100 cc, de sangre, se les añade 5 cc. de solución concentrada de Nitrato de fierro, luego se coloca cada tubo en el fotocolorímetro, usando el primer tubo en blanco para ajustar la transmisión al 100 %, se lee la densidad óptica del rayo luminoso, a la cual se le añade la densidad óptica de la interferencia de color encontrada en el suero normal. Estos valores se inscriben en el gráfico rectangular y con ellos se tienen los elementos básicos para las comparaciones con las determinaciones que se hagan después.

Cuando se desea construir una gráfica con cantidades de mayor concentración, se procede en forma idéntica.

Modus operandi con colorímetro.—Cuando se emplea el colorímetro, se necesita que previamente sobre la muestra actúe el Nitrato de fierro acidificado, para obtener la cantidad aproximada del Salicilato de sodio, en la proporción de 1 cc. de suero más 9 cc. de reactivo diluído. Se preparan dos o tres patrones que deberán tener aproximadamente la misma intensidad de color que la muestra. Los patrones se preparan

colocando 1 cc. de suero que no contenga Salicilato de sodio; es preferible usar suero "pool". En un tubo colorimétrico, se añade enseguida la cantidad necesaria de solución patrón de Acido salicílico o Salicilato sódico, luego agua destilada hasta completar 5 cc. y a continuación se añade 5 cc. de reactivo concentrado. Se seleccionan los patrones que coinciden visualmente, más con los colores que ofrecen las muestras de suero sanguíneo, en los cuales se trata de investigar Salicilato de sodio, previa investigación colorimétrica. Luego se hacen los cálculos usuales.

Modus operandi visual.—Puede hacerse la comparación directamente con la vista en un grupo de patrones de concentración conocida. El error con este método de estimación es de menos de 5 miligramos por 100 cc. de sangre y sus resultados son satisfactorios para usos clínicos.

Los procedimientos indicados pueden adoptarse para trabajar con 0.5 cc. de suero, sobre todo cuando se trata de muestras con abundante cantidad de Salicilato de sodio. Para este caso, se añade 4.5 cc. de agua a 0.5 c.c. de suero seguido por 5 cc. de Nitrato férrico diluido. El ensayo en blanco consiste de 0.5 cc. de suero, 4.5 cc. de agua y 5 cc. de 0.038 N de Acido nítrico. Se prepara entonces una curva de patrones de acuerdo con este propósito.

INFLUENCIA DEL ACIDO PARA-AMINO BENZOICO SOBRE LA SALICILEMIA

T. J. Dry, R. Butt y Ch. Scheifley observaron que en un individuo que sufría de fiebre reumática a pesar de administrarle 10 gramos diarios de Salicilato de sodio, acompañados de igual cantidad de Bicarbonato de sodio, no se obtenía resultado curativo. En vista de ello, determinaron la salicilemia encontrando que era de 12.5 a 15 miligramos por 100 cc. de sangre. Fué a uno de los citados médicos, que se le ocurrió administrar simultáneamente y por vía oral, Salicilato de sodio y Acido para-aminobenzoico, a la dosis de 4 gramos, seguidos por 2 gramos cada dos horas. Investigada la salicilemia, comprobaron que había aumentado de 12,5 a 35 miligramos por 100 cc. de sangre. Este aumento, que coincidió con la administración del Acido para-aminobenzoico, comenzó a disminuir inmediatamente después que se suprimió la ingestión del medicamento sinérgico y los resultados sobre la salicilemia se mostraron idénticos tantas veces, cuantas se hizo la misma experiencia.

Los mismos autores también comprobaron que el Acido para-aminobenzoico se elimina rápidamente y que al aumentar la concentración sanguínea de Salicilato de sodio, la eritrosedimentación, que al empezar la administración era de 115 mm. bajó a 23.

Ante estos resultados, se investigó si el Acido para-aminobenzoico tenía o no acción sobre la fiebre reumática, administrándose únicamente el fármaco, pero hubo que recurrirse nuevamente al Salicilato de sodio, porque se agudizaron los dolores reumáticos. Basados en esta observación, los autores norteamericanos sugieren que el Salicilato de sodio y el Acido para-aminobenzoico tienen acción farmacológica sinérgica y que su empleo simultáneo, por vía oral, aumenta la salicilemia, que explicaría la acción curativa sobre el Reumatismo, sin que pueda afirmarse que el hecho farmacológico comprobado se deba a un retar-

do en la eliminación del Salicilato de sodio por el riñón o a otro efecto metabólico.

Esta comprobación farmacoterápica es sumamente interesante, porque la medicación salicílica es casi etiotrópica sobre el agente causal del Reumatismo y para obtener los mejores resultados en el tratamiento de esta enfermedad, es necesario que el Salicilato de sodio alcance en la sangre una concentración adecuada. Estos resultados permitirían administrar por vía oral, en el tratamiento del Reumatismo, menores cantidades de Salicilato de sodio, que las dosis masivas que recomiendan muchos autores, evitándose, en cambio, trastornos gástricos y otros síntomas de intolerancia.

INFLUENCIA DE LA POLIVINILPIRROLIDONA SOBRE LA SALICILEMIA

Antes de la observación clínica de los autores norteamericanos que apareció en el "Proceedings of the staff meetings of the Mayo Clinic", de 1946, referente a la influencia del Acido para-aminobenzoico sobre la salicilemia, ya había preocupado a los investigadores de varios países, el asunto de la concentración sanguínea de ciertas drogas para alcanzar un mejor efecto farmacológico.

Con el nombre de "Periston", los autores alemanes describieron una sustancia química que corresponde a la polivinilpirrolidona, que permite preparar soluciones pseudocoloidales, con las cuales **Becht y Weese y Benneheld y Schubert**, en 1943 lograron efectos sorprendentes en la lucha contra el shock traumático y las hemorragias, al impedir que el líquido y las sales minerales, escapen a través de las paredes de los capilares, después que se inyectan sueros salados por vía venosa, consiguiendo de este modo que se mantenga en forma durable la masa sanguínea y la tensión arterial.

En 1946, en Francia, **Durel y Lareux**, estudiaron prácticamente la influencia de la Polivinilpirrolidona en la absorción de los medicamentos, sosteniendo que es un vehículo que retarda este fenómeno farmacológico y por ende que favorece la concentración sanguínea de los remedios. Después de varios ensayos se probó que la concentración óptima de las soluciones era 25 % y con ella los investigadores franceses prepararon un vehículo retardador de la acción farmacológica con el nombre de "subtosan-retard", que se ha aplicado para experimentar la acción farmacológica de la Penicilina, de ciertas hormonas (Insulina, corticoesterona, hipófisis), de la Novocaína, del Salicilato de sodio, de las Sulfamidas, del Cianuro de hidrargirio, de diuréticos mercuriales (Neptal), de la Prostigmina, de los antihistamínicos, del Evipan, de la Quinina, etc., etc.

Referiré, únicamente, las observaciones que se relacionan con la influencia del "subtosan-retard", sobre la salicilemia, así como el mecanismo de su acción farmacológica según el relato que hacen **J. Pollerat, R. Maral** y Srta. **Murat**, en un interesante trabajo que apareció publicado en "Le Journal de Medecine de Lyon", de 5 de setiembre de 1947.

La circulación y la eliminación del Salicilato de sodio, así como la salicilemia, después de la inyección de la asociación salicilato-subtosan, la estudiaron los investigadores franceses empleando diferentes vías

de administración; así, cuando la administración se hizo por vía intramuscular, tanto de Salicilato de sodio solo, cuanto de Salicilato con subtosan, la salicilemia mostró caracteres particulares, representados por una salicilemia mas prolongada que duró hasta 48 horas, con 42 % de Salicilato de sodio, cuando se empleó asociado al subtosan; mientras que cuando la droga se administró sola, a los 2 días no hubo cantidad dosable. Esto puede interpretarse diciendo que el "subtosan retard" hace lenta en forma notable la difusión del Salicilato de sodio, lo que determina eliminación prolongada y un "decolage" neto de la curva salicilémica. Cuando la administración del medicamento se efectuó por vía venosa, la salicilemia alcanzó a la cifra de 260 miligramos por 1000 a las 2 horas, cuando se empleó Salicilato de sodio y subtosan solo, 190; cuando se utilizó Salicilato de sodio únicamente, a las 4 horas la salicilemia era de 185 miligramos por 1000, en el primer caso y de 80 miligramos con Salicilato de sodio solo y a las 8 horas solo hubo 75 miligramos empleando Salicilato de sodio con subtosan y cantidad no dosable, usando Salicilato de sodio únicamente. Esta experiencia probaría que el "subtosan retard" mantiene apreciable salicilemia durante un tiempo mayor, que cuando se emplea Salicilato de sodio solo, porque la droga desaparece practicamente de la sangre 8 horas después de la inyección de "subtosan retard" —salicilato. Administrando Salicilato de sodio y "subtosan-retard" por vías distintas; el primero por vía oral y el segundo por vía intravenosa, a la dosis de 10 cc. de una solución al 20 %, se ha comprobado que la salicilemia es más considerable que después de administrar Salicilato de sodio únicamente; que se mantiene en cifra considerable durante 24 horas y que aumenta proporcionalmente si también aumenta la cantidad de subtosan inyectado.

Estas comprobaciones experimentales en sujetos sanos, recibieron confirmación, practicando investigaciones en pacientes atacados de Reumatismo típico. Así, en un caso observado por el profesor **R. Froment**, de primo infección reumática, que se mostraba resistente al tratamiento por Salicilato de sodio empleando 8 gramos por día, cuando se agregó "subtosan-retard" por vía intravenosa, al cuarto día de tratamiento, desapareció la temperatura, la hinchazón de las articulaciones y el ruido de galope en la punta del corazón. En otro, que había tenido varias crisis reumáticas y que durante 7 días recibió 8 gr. diarios de Salicilato de sodio, la temperatura se mantuvo elevada y las artralgias persistieron, hasta que se empleó "subtosan-retard" por vía endovenosa.

Desde el punto de vista del mecanismo de acción del "Subtosan-retard", es indiscutible que prolonga la acción farmacológica del Salicilato de sodio en el Reumatismo. Por las ligazones fisico-químicas que la Polivinilpirrolidona contrae con ciertos fármacos, hace que sea lenta la absorción tisular, guardando relación con la concentración del "Subtosan-retard" empleado y que se retarde la eliminación renal por una especie de bloqueo excretor.

Como resumen de sus observaciones experimentales y clínicas, los autores franceses de Lyon, afirman que el "Subtosan-retard" administrado por vía intravenosa, permite mantener una salicilemia elevada, empleando dosis de Salicilato de sodio moderadas y al reforzar la acción farmacológica del Salicilato de sodio, vence ciertos casos denominados salicilo-resistentes.

PARTE EXPERIMENTAL

Materiales y métodos.—Con el propósito de determinar si la salicilemia aumenta por influjo del Acido para-aminobenzoico, como lo demostraron los investigadores norteamericanos, realicé una serie de experiencias llevadas a cabo en el conejo. Con este fin, administré Salicilato de sodio y Acido para-amino-benzoico, por vía endovenosa y por vía oral.

Como animal de experimentación, se utilizó el conejo, reuniéndolos en grupos de 5 animales, siendo todos ellos machos, de una misma edad y sometidos a igual alimentación.

Cuando la administración fué endovenosa, se usó Salicilato de sodio en solución al 10 %, preparado por los laboratorios I. F. I. P., se usó, también para esta experiencia, Acido para-amino-benzoico, en inyecciones al 20 %.

Se usó controles ideales, es decir, que a un mismo animal, se le administró primero, Salicilato de sodio solo y después, esta misma droga, asociada al Acido para-amino-benzoico. Como prueba central, se le administró, por vía venosa, Salicilato de sodio, en dosis de 0.30 gramos, por kilo de peso corpóreo, inyectándolo en la vena marginal de la oreja. Después de 60 minutos de la administración, se le extrajo sangre, por punción al corazón, procediéndose luego a determinar la salicilemia, siguiendo el método de **William Keller**, por colorimetría directa.

Indicaré, que como trabajo preliminar, también determiné la salicilemia en estos animales, después de 15 y 30 minutos, de la administración de los fármacos por vía endovenosa.

Se dejó descansar los conejos 4 días con el fin de asegurar, la ausencia absoluta de salicilatos en sangre. Después de este descanso, a 3 de estos animales se les determinó la salicilemia, no encontrándose cantidades dosables de Salicilato de sodio en sangre, procediéndose, entonces, a la administración, siempre por vía venosa, de Salicilato de sodio y Acido para-amino-benzoico. La dosis que se administró, cuando se asoció Salicilato de sodio y Acido para-aminobenzoico, fué de 0.30 gramos por kilo de peso corpóreo, de la primera droga y 0.70 gramos por kilo de peso, de la segunda.

La determinación de la salicilemia se hizo 1 hora después de la administración de las drogas, obteniéndose la sangre en este tiempo, como en el caso control, por punción al corazón.

La salicilemia se determinó siempre por la técnica de **Keller**. Los reactivos fueron preparados exactamente como lo indica la técnica, solamente la solución patrón de Acido salicílico, fué preparada de tal modo que se obtuviese una solución mas concentrada. Esta solución se preparó así: se disolvió 0.010 gramos de Acido salicílico en 50 cc. de agua destilada, cada centímetro cúbico de esta solución, contenía 0.0002 gramos de Acido salicílico. Con esta solución preparé tres patrones, que contenían 0.2—, 0.4—, y 0.6 miligramos de Acido salicílico; seleccioné de estos patrones, aquel que más coincidía visualmente con la muestra analizada y se comparó al colorímetro. Los cálculos se efectuaron, aplicando la fórmula, común de colorimetría (**Ley de Lambert y Baer**).

T (contenido de ácido salicílico)

— . C = X

Universidad Nacional (en plasma expresado por 1 cc.)

Universidad del Perú. Decana de América

T = Altura del testigo.

P = Altura del problema.

C = Concentración del testigo.

Los valores de la salicilemia, obtenidos en esta experiencia, están en los siguientes cuadros: El cuadro N° 1, dá los valores de la salicilemia, cuando solo se administró Salicilato de sodio y el cuadro N° 2, dá el valor de la salicilemia, cuando se administró por vía venosa Salicilato de sodio y Acido para-aminobenzoico. En ambos casos la salicilemia se determinó una hora después de la administración endovenosa de las drogas.

CUADRO N° 1. — ADMINISTRACION ENDOVENOSA DE SALICILATO DE SODIO

| N° del animal | Peso en Kg. | Dosis Kg/p. | Salicilemia mg. x 100 cc. |
|---------------|-------------|-------------|---------------------------|
| 1 | 1.870 | 0.30 | 28.6 % |
| 2 | 2.100 | 0.30 | 34.04 .. |
| 3 | 1.820 | 0.30 | 32.00 .. |
| 4 | 2.085 | 0.30 | 32.92 .. |
| 5 | 1.690 | 0.30 | 34.70 .. |

CUADRO N° 2. — ADMINISTRACION ENDOVENOSA DE SALICILATO DE SODIO Y ACIDO PARA-AMINO-BENZOICO

| N° del animal | Peso en kg. | Dosis APAB. kg/p. | Dosis salicil. | Salicilemia mg. x 100 cc. suero |
|---------------|-------------|-------------------|----------------|---------------------------------|
| 1 | 1.870 | 0.70 | 0.30 | 28.4 % |
| 2 | 2.100 | 0.70 | 0.30 | 28.0 .. |
| 3 | 1.820 | 0.70 | 0.30 | 31.74 .. |
| 4 | 2.085 | 0.70 | 0.30 | 32.2 .. |
| 5 | 1.690 | 0.70 | 0.30 | 35.7 .. |

Para el análisis matemático estadístico, cuando se administró por vía endovenosa, primero, Salicilato de sodio y después salicilato de sodio y Acido para-amino-benzoico, se empleó un diseño experimental de tipo "Pareado Ortogonal", empleando el mismo animal como Control y experiencia, lo cual condiciona el uso de "Controles Ideales", segregando prácticamente el error de variabilidad biológica en forma completa.

Para el **Análisis matemático estadístico, apliqué el Test "t"** de significado estadístico y obtuve para "t" un valor igual a 1.02, que visto en las tablas es $P > 3$.

Se procedió, luego, a utilizar la vía oral, para determinar si había o no aumento de la salicilemia, por influjo del Acido para-amino-benzoico, cuando se asociaba al Salicilato de sodio. Se efectuaron varias experiencias preliminares, para determinar las dosis que mejor convenían al experimento.

Entero-septyl

ASOCIACION MEDICAMENTOSA UTIL PARA
COMBATIR EL SINTOMA DIARREA.

FORMULA

| | |
|----------------------------|--------------|
| Sulfaguanidina | 0.50 grs. |
| Subcarbonato bismuto | 0.10 grs. |
| Extracto belladona | 0.01 grs. |
| Levadura cerveza | 0.20 grs. |
| Excipiente c. s. p. | 1 Comprimido |

POSOLOGIA

ADULTOS: 1 a 3 comprimidos, después de cada uno de los
alimentos.

NIÑOS: Según la edad.

PRESENTACION

Frasco de 25 comprimidos.

LABORATORIOS UNIDOS, S. A.

Av. Javier Mariátegui 1237

LIMA—PERU

Universidad Nacional Mayor de San Marcos

Instituto Endocrínico Zimasa S. A.

Opoterapia — Sueros — Vitaminas — Fermentos — Levaduras.

BUENOS AIRES, ARGENTINA

Extracto de Bazo

PREPARADO SEGUN LOS ESTUDIOS DE BAYLE, MATTAUSCH, FLIEGEL, HUNTER Y OTROS

INDICACIONES

Tuberculosis pulmonar y quirúrgica, anemia, astenia general, estados hemorrágicos, caquexia malárica, fiebre tifoidea, colitis muco-membranosa, enfermedad de Basedow, Leucemia, poliglobulia (enfermedad de Vaquez), etc.

PRESENTACION

Ampollas de 1, 2 y 5 gramos de Bazo.
Comprimidos de 5 gramos de Bazo.

DOSIFICACION

Adultos 5 c. c. 2 a 3 veces por semana.
Niños 1 c. c. por cada año de edad.
Comprimidos 3 a 6 por día.

DISTRIBUIDORES EXCLUSIVOS

DROGUERIA DEL CORREO

RICARDO NADAL, Sucesores

Yavari 358

Teléfono 13478

LIMA - PERU

Se utilizó un lote de 5 conejos, cuyos pesos variaban de 2 kilos 700 a 1 kilo 500. La edad de estos animales era más o menos la misma y todos eran machos. En cuanto a la vía de administración, fué la vía oral, administrando las drogas por medio de sonda.

En la primera parte de esta experiencia, a la que llamaremos "control", se administró Salicilato de sodio a lo dosis de 1.50 gramos por kilo de peso corpóreo, acompañada de igual cantidad de Bicarbonato de sodio, para evitar así posibles irritaciones gástricas. Después de 1 hora, de esta administración, se extrajo sangre por punción al corazón y se determinó la salicilemia, haciendo uso del fotocolorímetro **Lumetron**; se siguió la técnica de Keller para fotocolorímetro. Solo indicaré que la solución patrón fué hecha más concentrada, por cuanto la sangre tenía una elevada concentración de Salicilato de sodio.

Se siguió, en todo, la técnica indicada y solo me referiré al modo como se trazó matemáticamente, la curva de calibración, para determinar las concentraciones de Salicilato de sodio en sangre.

Con este fin, se siguió el método del "Least Square" de **R. A. Fisher** para encontrar los valores de:

$$Y = a + bx$$

ecuación de primer grado, que define la curva de primer orden o línea recta.

Con los datos conocidos (concentraciones que tienen los tubos patrones y las densidades ópticas obtenidas en el fotocolorímetro), encontré todos los datos requeridos, que se reemplazarán en las fórmulas dadas para el caso. Obtuve así la fórmula general:

$$Y = 6.18 + 13.5078 (x - 0.4389)$$

Con esta fórmula calculé matemáticamente la curva de calibración, para leer las concentraciones de Salicilato en sangre.

METODO DEL "LEAST SQUARE" DE R. A. FISHER

| x | y | $\frac{6}{(x - \bar{x})}$ | $\frac{y}{(x - \bar{x})}$ | y (x - x) |
|------------|----------|---------------------------|---------------------------|-----------|
| 0.05 | 0.91 | - 0.3889 | 0.1512 | - 0.3559 |
| 0.1 | 2.00 | - 0.3389 | 0.1148 | - 0.6778 |
| 0.2 | 2.76 | - 0.2389 | 0.0571 | - 0.6594 |
| 0.3 | 4.32 | - 0.1389 | 0.0193 | - 0.6000 |
| 0.4 | 5.52 | - 0.389 | 0.0015 | - 0.2147 |
| 0.5 | 6.38 | 0.61 | 0.0037 | 0.4204 |
| 0.6 | 8.24 | 0.1611 | 0.0259 | 1.3275 |
| 0.8 | 10.97 | 0.3611 | 0.1304 | 3.9613 |
| 1.0 | 14.00 | 0.5611 | 0.3148 | 7.8554 |
| 3.95 | 55.60 | - 0.0001 | 0.8187 | 11.0588 |
| x = 0.4389 | y = 6.18 | | | |

$$y = y + b (x - X)$$

$$b = \frac{y(x - X)}{(x - X)^2} = \frac{11.0588}{0.8187} = 13.5078$$

$$Y = 6.18 + 13.5078 = X - 0.4389$$

Las cifras de salicilemia en los conejos que solo se les administró Salicilato de sodio por vía oral están representadas en el siguiente cuadro:

CUADRO Nº 3. — ADMINISTRACION ORAL DE SALICILATO DE SODIO

| Nº del animal | Peso del animal en kg. | Dosis de salicil. p. kilo peso | Salicilemia x 100 cc. de suero |
|---------------|------------------------|--------------------------------|--------------------------------|
| 1 | 2.650 | 1.50 | 83.5 % |
| 2 | 2.100 | 1.50 | 85.0 " |
| 3 | 2.690 | 1.50 | 78.5 " |
| 4 | 2.040 | 1.50 | 95.0 " |
| 5 | 1.740 | 1.50 | 96.0 " |

En la segunda parte de esta experiencia, se administró, igual cantidad de Salicilato de sodio que en la prueba control, seguida de la administración de Acido para-amino-benzoico, a la dosis de 1.50 gramos por kilo de peso corpóreo, acompañada por una cantidad igual de bicarbonato de sodio. Se extrajo sangre por punción del corazón, 1 hora después de la administración oral de estos fármacos. Se determinó la salicilemia, usando el fotocolorimetro. La salicilemia obtenida en estos animales tratados con Salicilato de sodio y Acido para-amino-benzoico está representada en el siguiente cuadro:

CUADRO Nº 4. — ADMINISTRACION ORAL DE SALICILATO DE SODIO Y ACIDO PARA-AMINO-BENZOICO

| Nº del animal | Peso en kg. | Dosis de salicilato p. kilo peso | Dosis de A. P. A. B. | Salicilemia en mg. por 100 cc. de S. |
|---------------|-------------|----------------------------------|----------------------|--------------------------------------|
| 1 | 2.650 | 1.50 | 1.50 | 85.00 % |
| 2 | 2.100 | " | " | 92.20 % |
| 3 | 2.690 | " | " | 83.00 % |
| 4 | 2.040 | " | " | 95.50 % |
| 5 | 1.740 | " | " | 101.50 % |

Para el Análisis matemático estadístico, se empleó, también, el Test "t" de significado estadístico y los resultados obtenidos son: "t" = 2.97 que dá P = .05 y .02, con significado estadístico.

CONCLUSIONES

- 1º—Es indispensable determinar la salicilemia en individuos atacados de Reumatismo articular agudo, recibiendo como tratamiento Salicilato de sodio, para dirigir la curación del proceso morboso.
- 2º—Cuando una misma dosis de Salicilato de sodio se emplea por la misma vía de administración, la salicilemia es constante, variando cuando hay lesión hepática, renal o hepato-renal.
- 3º—Se ha determinado la salicilemia, siguiendo el método de **William Keller**, que permite hacer determinaciones de salicilemia, empleando suero o plasma sanguíneo, sin necesidad de extraer proteínas o sustancias que interfieran.
- 4º—La determinación fotocolorimétrica de la salicilemia por el método de **Keller**, es rápida y exacta, teniendo 100 % de exactitud.
- 5º—No existe significado estadístico, entre la salicilemia de los animales "controles" y "tratados", cuando la administración es por vía endovenosa y en las condiciones experimentales fijas, no notándose aumento en la salicilemia.
- 6º—Cuando se administra por vía oral, Salicilato de sodio y Acido para-amino-benzoico, se comprueba aumento de las salicilemias en los animales tratados, como lo demuestra de significado estadístico.

BIBLIOGRAFIA

- BRODIE B. B., UNDEFRIEND y COBURN.—J. Pharm and. Exp. Therap. 80—114— 1944.
- CAMPONOVO PEDRO.—Rev. de la Soc. Argentina Biol. Vol. XXI Nº 4— 309— 1945.
- CASTELLANOS AGUSTIN, MONTERO R. y GARCIA OTTO.—Rev. Cubana de Pediatría. — Habana 1947.
- CAMPONOVO PEDRO.—Rev. Soc. Argentina de Biol. XI Nº 7— 1945.
- DRY T. J., BUTTR y SCHEIFLEY.—Proceedings of the staff meetings of Mayo Clinic. Vol. 21-24—12— 1946.
- DURAN REYNALDS.— Bact. Rev. 6; 197— 1942.
- GUERRA F.—Science 103; 684— 687— 1946.
- HERRERA RAMOS y VISCA.—Rev. Argentina de Reumatología Nº 94— 297— 1945.
- HERISSEY.—Citado por Camponovo.
- KENDALL F. E.—J. Biol. Chem. 118—61-69 — 1937.
- LINK.—Citado en Farmacología de Rosello.—Tomo II—1920.
- KELLER WILLIAM.—Am. J. of Clinical Pathology. Vol. 17 Nº 5— 1947.
- ONTANEDA L. y FURLONI ANGEL.—Rev. Soc. Argentina Biol. 11— 474-81— 1935.
- ROSELLO.—Farmacología y Terapéutica.—Tomo II.— 1920.
- SNELL y SNELL.—Colorimetric Methods of Analysis. Tomo II. Pág. 166-67.
- STRICKER y LEPINE.—Citados por Goodman y Gillman.
- SEE GERMAIN.—Citados por Goodman y Gillman.
- OLMER y TETIAU.—Citados por Castellanos.
- PELLERAT J. MARAL R. y Mille. MURAT.—"J. de Med. de Lyon". Nº 664— Pág. 641— 1947.
- VELASQUEZ LORENZO.—Farmacología y Terapéutica. Pág. 360.

Prensa médica española

Mariano Alvarez Coca.—INSUFICIENCIA HEPATICA EN LAS AFECIONES TIROIDEAS.—Clínica y Laboratorio, Nº 250—Año XXXII. Zaragoza—Enero 1947.

El autor hace un estudio de diversas pruebas funcionales hepáticas en las afecciones tiroideas, y llega a las siguientes conclusiones:

1º—La curva de la glicemia se muestra en general normal o aumentada, según el concepto clásico. Su valoración se debe aceptar con muchas reservas. Indica alteración en el metabolismo de los Hidratos de Carbono.

2º—La bilirrubinemia total presenta cifras totales aumentadas. La bilirrubinemia directa en general da valores altos y la bilirrubinemia indirecta valores bajos o normales; en los hipertiroideos, con excepción de las formas muy leves hay bilirrubinemia directa alta, a la cual el autor concede valor como manifestación de insuficiencia hepática.

3º—La reacción de Takata-Ara aparece positiva o positiva débil con gran frecuencia, sobre todo en las formas acentuadas de hipertiroidismo.

4º—La reacción de Millón es concordante con la anterior y tiene mayor valor si al mismo tiempo aparece con urobilinuria.

5º—En orina, los pigmentos y las sales biliares son negativos. La urobilinuria aparece en los casos más intensos, pero a veces es negativa.

El autor afirma que en los estados hipertiroideos sobre todo, hay un cierto grado de disfunción hepática, principalmente en los casos intensos donde la insuficiencia es manifiestamente clara, pero que cursa sin sintomatología.

LUIS QUIROGA QUINONES.

