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 QUINONES — HUMBERTO PORTILLO
GUILLERMO KUON CABELLO

Año 67.-Núm. 1041

Marzo 1950

SUMARIO

Sintesis del ácido p-amino benzoil glutámico, por	
el Q. F. Sr. Mario Rodríguez García, pág	49
Determinación cuantitativa de estrógenos en la ori-	
na de mujer, por la Q. F. Srta. Jacquelin Cal-	
derón Delgado, pág	59
Prensa Médica.— Tratamiento de la amebiasis con	
aureomicina, por D. Hughes.— La hialuronida-	
sa en la terapéutica infantil, por N. Saisford y	
S. Evans, pág	70

Un hematínico

equilibrado

EN CAPSULAS

Porque su fórmula es tan perfectamente equilibrada en lo que al contenido de vitaminas, minerales, ácido fólico y B12 se refiere, esta droga goza cada vez de mayor aceptación entre los médicos. Produce resultados notables cuando se la emplea para la regeneración de las células rojas en las anemias simples. Los facultativos la prescriben tanto para las anemias hipoférricas como las macrocíticas.

> Las cápsulas de Ledermon Lederle hierro-B12-C-ácido fólico-estómago-fracción de hígado, se envasan en frascos de 25, 100 y 1.000, ya sea en fórmula para adultos o fórmula infantil. *Marca de fábrica

. . . UN TIMBRE DE HONOR

LEDERLE LABORATORIES DIVISION

AMERICAN Cyanamid COMPANY . 30 ROCKEFELLER PLAZA, NEW YORK 20, N.Y.

Representantes y distribuidores exclusivos

The Onimica Suiza S. A., Lima-Perú

Síntesis del acido p-amino benzoil glutámico

Por el Q. F. Sr. MARIO RODRIGUEZ GARCIA

Los amino-ácidos poseen gran importancia con los últimos descubrimientos científicos. El Acido p-amino benzoílglutámico es la conjugación de dos cuerpos glutámicos de reconocida acción farmacológica: el Acido p-amino benzoico y el Acido glutámico.

El Acido p-amino benzoico integra el complejo vitamínico "B", se encuentra también en la levadura de cerveza, teniendo marcada acción sobre el crecimiento de los animales, a tal extremo, que en ratas y pollos, se torna factor esencial. Los ésteres de este ácido son cuerpos con propiedades anestésicas, prefiriéndosele a la Cocaína, nó por más activos, sino por menos tóxicos.

El Acido glutámico, poderoso antiepiléptico, es aminoácido muy abundante en la Caseína y en la Gelatina. Su uso contribuye al desarrollo de la inteligencia, por lo cual algunos autores han comenzado a llamarlo "factor de la inteligencia". La importancia del ácido glutámico en el metabolismo del tejido nervioso la demuestra Krebs, quien notó que la corteza cerebral y la retina absorben amoníaco, que con el Acido glutámico forma Glutamina. El Acido p-amino benzoíl glutámico forma parte de la molécula del Acido pteroíl glutámico o Acido fólico.

BIBLIOTECA

Acido Pteroil Glutámico o Acido Fólico

Universidad del Perú Decama de América

Habiéndose estudiado tan profusamente el Acido p-amino benzoico, el Acido glutámico y el Acido fólico, no se ha publicado ningún estudio sobre el Acido p-amino benzoíl glutámico apesar de los estrechos vínculos que lo unen a ellos. Esta circunstancia me ha hecho idear un método de obtención, basado en la bibliografía referente a la preparación de otros cuerpos químicos de constitución parecida.

SINTESIS DEL ACIDO P-AMINO BENZOIL GLUTAMICO

La preparación del Acido p-amino benzoíl glutámico comprende las siguientes fases:

1º. - Nitración del tolueno.

2º. —Separación de los isómeros.

3º.—Oxidación del grupo metilo para obtener el Acido p-nitro benzoico.

4°.—Cloración del grupo carboxilo del Acido p-nitro benzoico para obtener el cloruro de p-nitro benzoilo.

5°. —Copulación del cloruro de p-nitro benzoilo con el Acido glutámico para constituir el Acido p-nitro benzoíl glutámico.

6°.—Reducción del grupo nitro del Acido p-nitro benzoíl glutámico para obtener el Acido p-amino benzoíl glutámico.

Nitración del Tolueno.—Esta primera fase requiere trabajar en lugar abierto o en campana de gases. El material requerido consiste en 1 Kgm. de tolueno; 4 Kgms. de Acido Nítrico fumante de densidad = 1.5; un balón de seis litros de capacidad; un embudo de decantación de 1 lt. o de mayor capacidad si fuera posible; Sulfato de sodio anhidro; hielo y una poza o cualquier otro depósito de agua capaz de contener desahogadamente el balón de seis litros para ser refrigerado.

Se coloca el Tolueno en el balón de seis litros y se vierte cuidadosamente y en muy pequeñas porciones el Acido Nítrico, cuidando que la temperatura se mantenga estable entre 30° y 40°. No es conveniente que la temperatura descienda a menos de 30°, porque entonces el rendimiento del isómero para disminuye notablemente. Resulta muy peligroso que la temperatura pase de 40°, porque en ese caso, comienzan a desprenderse grandes cantidades de vapores rojos, la temperatura sufre brusca elevación, se producen regulares cantidades de di y trinitro tolueno, sólido, que hace la operación muy peligrosa de un rendimiento muy inferior al esperado.

La adición del Acido Nítrico debe hacerse en pequeñas cantidades y con intenso movimiento. Al principio se podrá

versidad del Romi. Escana de Amé

notar la presencia de dos capas líquidas en el balón: una superior oleosa y otra capa inferior ácida. Posteriormente se homogenizan ambas, con la adición de nuevas porciones de ácido.

Una vez terminada esta operación se deja en reposo el balón durante diez a catorce horas. Se lleva el líquido al embudo de decantación. Como el producto de la nitración tiene un volumen de más de cuatro litros, se hace la separación en porciones, que estarán de acuerdo con la capacidad del embudo de decantación que se usa. La capa líquida, inferior, será desechada y se reunirán las porciones oleosas para ser lavadas repetidas veces con agua destilada, hasta que el agua de lavado no tenga reacción ácida.

Después de lavada la mezcla de los mono-nitro-toluenos, presentará aspecto lechoso, amarillento. En estas condiciones, se le adiciona 300 gms. de Sulfato de sodio anhidro, con el fin de desecarlo. Se filtra entonces, debiendo tener aspecto transparente y color amarillo claro.

Esta mezcla de los isómeros para y orto nitro toluenos, no está exenta del tercer isómero de posición, o sea el m-nitro tolueno, pués, aunque el grupo metilo del tolueno es un orientador de primera clase, no és un orientador lo bastante poderoso como para eliminar en lo absoluto la posibilidad de que se produzca una pequeña porción de m-nitro tolueno que puede llegar hasta 4%.

Con la mezcla de los isómeros se pasa a la segunda fase, donde se separa principalmente el isómetro p-nitro, que es el que interesa.

Separación del isómero p-nitro tolueno. — Se toma la mezcla de nitro toluenos obtenida en la fase anterior y se le coloca en un batón de destilación fraccionada y se le añade una columna de rectificación con un refrigerante descendente, que pueda estar constituído por un tubo de vidrio acondicionándo-le un termómetro de 300° C, de modo que el bulbo quede a la misma altura que la salida del refrigerante de aire, con una longitud de 50 a 60 cm.

Una vez armado el aparato de destilación fraccionada, se comienza a calentar el balón, notándose que a partir de 110º

comienza a destilar, manteniéndose estable entre 110° y 120° por un rato, pues a esa temperatura destila el Tolueno que no ha llegado a nitrarse. Luego se interrumpe el flujo del destilado y se hace que la temperatura aumente hasta 215°, con lo que vuelve a fluír el destilado, que en este caso es el isómetro o-nitro tolueno, que destila entre 215° y 225°. La porción que nos interesa es la que destila entre 232° y 255°, ya que ésta está constituída en su mayor parte por el p-nitro tolueno, que es el cuerpo que se desea obtener.

Algo que se debe tener muy presente, es que si la temperatura pasa de 260°, hay peligro de que exploten las pequeñas porciones de di y trinitro toluenos que se pueden haber formado. Separada la porción que destila entre 232° y 238°, se lleva a la nevera por cuatro o seis días para que durante ese tiempo cristalice el p-nitro tolueno.

A pesar de que esta técnica favorece la formación del isómero para, el rendimiento obtenido en el presente caso, fué muy inferior a lo esperado, pues sólo se obtuvo 230 gr. de p-nitro tolueno cristalizado después de filtrar y secar los cristales

que se obtuvieron mediante la refrigeración.

El Tolueno que quedó sin nitrarse fué mucho mayor aún que el isómetro para, pues estuvo formado por 460 gr., lo cual representa un resultado completamente inesperado.

El p-nitro tolueno obtenido por este método, fué empleado para la preparación del Acido p-nitro benzoico por oxi-

dación de su grupo metilo.

Oxidación del grupo Metilo del p-Nitrotolueno a fin de obtener el Acido p-nitro benzoico. En esta tercera fase, se pone en un balón de 12 lts., 200 gr. de p-nitro tolueno; 600 gr. de Permanganato de potasio y 500 cc. de solución de Hidrato de sodio al 40%. A esto se agrega 6 lts. de agua destilada v se hierve a reflujo hasta que desaparezca la tonalidad violeta del Permanganato y se obscuresca completamente la solución. Se deja enfriar el balón, se agrega un poco de carbón decolorante y se filtra por un embudo de Büchner. Se lava con agua destilada y se reune todo el filtrado que debe tener coloración amarillo rojiza. Esta solución, se acidifica con Acido Clorhídrico puro hasta que dé reacción azul al Congo, para pre cipitar el ácido p-nitro benzoico. Se filtra con vacío a fin de recojer el p-nitro benzoico en el filtro. Luego se disuelve el precipitado en Hidrato de sodio en solución al 4 % aproximadamente. Se hierve con carbón unos minutos y se filtra. El filtrado se precpita por la adición de Acido clorhídrico puro y se vuelve a filtrar. El precipitado se cristaliza en alcohol caliente.

Una vez cristalizado el Acido p-nitro benzoico presenta el aspecto de agujas muy finas de color amarillo muy claro.

El rendimiento de esta operación fué de 85 gms. de Acido p-nitro benzoico, los que fueron empleados para la siguiente fase.

Obtención del Cloruro de p-nitro benzoico por cloración del Carboxilo del Acido p-Nitro benzoico.—Esta fase de la preparación, es preciso realizarla con mucho cuidado, procurando poner las cantidades exactas, porque un error o un descuida puede conducir a la carbonización del producto.

Se toman 30 gr. de Acido p-nitro benzoico y se ponen en un matraz con 30 gr. de Cloruro de Tionilo. Se calienta en baño de maría con refrigerante de reflujo, al que se conecta un frasco lavador conteniendo lejía de soda y en el que se hace vacío. Esta precausión de lavar los vapores desprendidos en la reacción, tiene por finalidad proteger al operador de la aspiración del Anhidrido sulfuroso y el Acido Clorhídrico desprendidos y también proteger la máquina neumática, que puede deteriorarse con estos gases. Debe calentarse el balón hasta que su contenido sea un líquido transparente y homogéneo. Ya en este estado se saca el refrigerante de reflujo para comprobar si aún sigue desprendiéndose Anhidrido sulfuroso. Si el desprendimiento ha cesado, puede darse por terminada la operación.

Si los productos utilizados han sido pocos, puede considerarse que el Cloruro de p-nitro benzoilo obtenido también lo és.

El rendimiento de esta fase fué de 32 gms. de Cloruro de p-nitro benzoilo.

Copulación del Cloruro de p-Nitro benzoílo con Acido glutámico para obtener el Acido p-Nitro benzoíl glutámico.— Esta fase está basada en la reacción del Schotten-Baumann, según la cual, los cloruros de ácidos, se copulan con las aminas primarias para dar uniones del tipo de los péptidos.

Universidad Nacional Mayor de San Marc Inversidad del Penir Eccana de América Se disuelve en un vaso de Bohemia 6.5 gr. de Acido Glutámico en 150 cc. de agua destilada Se le agrega 30 cc. de lejía de soda al 50%. Se pone el vaso de Bohemia en un agitador mecánico y se le va agregando lentamente y con fuer te agitación, pequeñas porciones de Cloruro de p-nitro benzoi-lo, hasta que se haya agregado 14 gr. Se continúa agitando hasta que no quede olor a cloruro de p-nitro benzoilo.

En ese momento, se acidula la solución con Acido clorhídrico concentrado hasta que dé azul al Congo, con lo que se forma un precipitado blanco caseoso. Se filtra y se deja secar. Una vez seco, se lava con éter en un embudo de Büchner, recogiéndose lo que queda en el filtro, que es el Acido p-amino benzoíl glutámico; pasando arrastrado y disuelto en el éter, Acido p-nitro benzoico proveniente del exceso de Cloruro de p-nitro benzoilo, y que puede reconocerse porque a 220° comienza a sublimar y a 242° funde.

El Acido p-nitro benzoil glutámico obtenido es una masa cristalina, blanca, insoluble en medio Acido, muy soluble en medio alcalino, poco soluble en éter, soluble en Acido acético glacial, aunque bastante lentamente y con un punto de fusión bien definido entre 80° y 90°.

Reducción del grupo nitro del Acido p-nitro benzoil glutámico a fin de obtener el Acido p-amino benzoil glutámico.— Esta última fase tiene como fundamento, la reducción del grupo nitro del Acido p-nitro benzoil glutámico por medio de Sulfato ferroso en medio alcalino. Para este fin, se disuelven 14 gr. de Acido p-nitro benzoil glutámico en 75 cc. de una mezcla a partes iguales de amoníaco y agua destilada. Para completar la disolución, se agregan 50 cc. de agua destilada. En vaso aparte, se disuelven en caliente 30 gr. de Sulfato ferroso anhidro y se agrega lentamente y con mucha precaución, por

Universidad del Aria Castina destropation

los costados del baso, 3 cc. de Acido Sulfúrico puro, porque puede explotar. Se agita esta solución, y cuando está a una temperatura de 45º o 50º, se agrega lentamente y agitando la solución amoniacal; luego alcalinícese con Amoniaco hasta exceso; durante la adición del Amoníaco, se notará que el precipitado amarillo que se formó en el vaso al agregar la solución de Sulfato ferroso, se torna pardo y con mayor cantidad de Amoníaco llega a tomar color negro. La adición de Amoníaco debe hacerse lentamente, pues se forma espuma y puede rebasar el vaso si no se agrega lentamente o si el vaso utilizado no tiene bastante capacidad. Luego se filtra por embudo de Büchner con papel de filtro bien tupido, de preferencia, papel de filtro lavado con Acido nítrico, pues de otra manera, la solución tendrá que pasarse muchas veces para tupir los poros del papel antes de que la solución adquiera color amarillo límpido que debe tener.

Se lava bien el filtro con agua amoniacal hasta que pase por el filtro sin coloración. Se reúnen los filtrados y se precipitan con Acido clorhídrico hasta que tenga reacción azul at Congo. El precipitado que se forma es de color anaranjado y de aspecto gelatinoso. Se filtra por papel de filtro lavado al Acido Nítrico en embudo de Büchner y se lava con agua destilada; luego se seca y se lava con Propanona a fin de librarlo del Acido p-Amino benzoico que pudiera tener por impureas del p-nitro benzoil glutámico utilizado en la preparación. Este lavado debe hacerse con 10 cc. de Propanona, porque el cuerpo tiene alguna solubilidad y se puede tener una apreciable pérdida si se excede el lavado.

El Acido p-Amino benzoíl glutámico tiene las siguientes características: Forma masa cristalina; inodoro; de color anaranjado obscuro; insoluble en agua; insoluble en ácido Clorhídrico diluído; insoluble en Acido Acético diluído. Muy soluble en medio alcalino dando una solución de color amarillo muy similar al del Acido Fólico; poco soluble en Acido sulfúrico puro, pero lo bastante para comunicarle su coloración amarilla; poco soluble en Propanona y en éter sulfúrico. No funde; a 250° comienza a carbonizarse y a 320° queda completamente carbonizado.

A fin de comprobar su constitución, se hizo una determinación de Nitrógeno con el semi-micrométodo de Kjeldahl que aparece en la 13ª edición de la Farmacopea de los E. U. A. sobre 60 mgms. de la substancia obtenida, gastándose 43 cc. de Acido sulfúrico N/100, que multiplicados por el factor 0.00014008, arroja un resultado de 0.00602344 gr. de Nitrógeno, lo cual está bastante próximo al resultado teórico, que sería de 0.00631362 gr. de Nitrógeno. Siendo el error relativamente pequeño, podemos considerar que se debe a error de método.

El peso molecular del Acido p-Amino Benzoíl Glutámico es: 266.2452, por lo que relacionando el peso del Nitróseno contenido en su molécula, decimos:

Si 266,2452 gr. de substancia contieen 28.016 de Nitrógeno, 0.060 gms. deberán contener x gr. de Nitrógeno.

Efectuando la operación tenemos:

28.016 x 0.060

 $x = \frac{}{266.2452} = 0.00631362 \text{ gr. de Nitrógeno, que}$

és la cifra teórica que citamos anteriormente.

El rendimiento obtenido en la preparación del Acido p-Amino benzoíl glutámico ha sido de 1.850 gr.

EXPERIMENTACION EN ANIMALES CON SAL DISODICA DEL ACIDO p-AMINO BENZOIL GLUTAMICO

El producto químico sintetizado se sometió a los siguientes experimentos:

Experimento Nº 1.—Conejo de 1 Kgm. de peso. Se le inyectó por vía endovenosa 1 cc. de una solución al 1% con

Universidad del Pehi, Lasana de America

pH. 7.5. Inmediatamente se observó taquicardia acentuada, polipnea.

Aproximadamente a los cinco minutos, el animal tiene cardiarritmia, y lentamente recobra la normalidad a los veinte minutos aproximadamente.

Al siguiente día, se volvió a inyectar al mismo animal

con la misma dosis, observándose los mismos síntomas.

A los cuatro días de la primera inyección, se le inyectó por vía intraperitoneal 5 cc. de la misma solución al 1%, presentándose la reacción mencionada anteriormente a los cuatro o cinco minutos, en forma menos acentuada, pero de mayor duración. Pesado el animal, se comprobó que pesaba 1.100 Kgm. Durante el día en que se efectuó la inyección intraperitoneal, el animal perdió el apetito casi totalmente. El animal sobrevivió con exoftalmos.

Experimento Nº 2.—Ratón. Se le inyectó por vía endovenosa 1/2 cc. de una solución al 0.33%, presentando inmediatamente los mismos síntomas que tuvo el conejo.

Después de 15 minutos, se volvió a inyectar 1/2 cc. de la misma solución al 0.33% por vía endovenosa repitiéndose

la misma reacción.

Pasados otros 15 minutos, se inyectó 1 cc. de la solución al 0.33% por vía endovenosa con los mismos resultados que en las inyecciones anteriores, presentándose micciones frecuentes. La orina tuvo el mismo color que la solución inyectada y pH 6.

Este animal, recobró la normalidad rápidamente, y no

perdió el apetito.

Experimento Nº 3.— Ratón.—Inyectado por vía endovenosa con 1 c.c. de solución de Acido p-Amino benzoíl glutámico al 0.33% presentó los mismos síntomas que el animal Nº 2, mientras se le inyectó tres veces sucesivas a intervalos de 15 minutos.

Al día siguiente, se inyectó por vía endovenosa a este ratón, 1.5 cc. de una solución al 1%, presentando mientras se le inyectaba, síntomas de asfixia y angustia, muriendo casi inmediatamente.

Experimento Nº 4.— Ratón.— Inyectado por vía endovenosa con 1 cc. de una solución al 1%, presentó polipnea y sobre-exitación angustiosa. Inmediatamente, se produjo en shock, con parálisis respiratoria. Al hacer respiración artificial el animal revivió, pero con profunda depresión. En esta situación, tocado ligeramente en el dorso a la altura del tórax, el animal saltó violentamente, para volver a su estado depresivo inmediatamente. El ratón ofreció polipnea y taquicardia durante 1 hora aproximadamente, al cabo de la cual comenzó a recuperar la normalidad.

Se inyectaron además, un perro y tres ratones, pero con los mismos resultados que los casos anteriores. En el perro se pudo apreciar mejor esta reacción, porque se hizo una gráfiea de la presión arterial y del ritmo respiratorio

CONCLUSIONES

- 1º. Se ha preparado el Acido p-Amino benzoil glutámico.
- 2º.—Se describe el método que hace factible esta preparación y su purificación.
- 3º.—Se ha comprobado la naturaleza del producto sintetizado.
- 4°.—Se describen sus propiedades físicas y químicas más características.
- 5º.—Actúa sobre la respiración y circulación alterando su ritmo.

BIBLIOGSAFTA

Giral-Rodjahn.— Productos Químicos y Farmacéuticos.— Págs. 725; 1074; 1078; 1061; 1133.— México, 1946.

Fieser y Fieser.— Química Orgánica.— Pág. 1043.— México, 1942 Pablo Karrer.— Tratado de Química Orgánica.— Pág. 479.— Barcelona, 1946.

Benjamín Harrow'— Textboock of Biochemistry.— Págs. 358; 505.— Philadelphia, 1947.

Harris & Thimann.—Vitamins and Hormones.— Vol. Nº 6 (1943).— Pág. 83.

Farmacopea de los Estados Unidos de América.— Edición XII; Pág. 676.

Chemical Abstract.— Vol. 43 No 10 (1949) Pág. 3877 f. Vol. 41 No. 7 (1947).

Journal of American Chemical Society.— Vol. 70 (March 1948) Pág' 1097.

Journal of American Pharmaceutical Association.— Vol. XXXIX (Feb. 1950) No. 2.

consist as consistent a constituent of consistent and a second of the most review even a consistent as a superior of the constituent of the first and the constituent of the constituent

Universidad Nacional Mayor de San Marcos

Universidad Pern Desama de America

Cátedra de Farmacología de la Facultad de Farmacia de Lima.

Profesor Dr. Carlos A. Bambarén

Determinación cuantitativa de estrógenos en la orina de mujer

Por la Q. F. Srta. JACQUELINE CALDERON DELGADO

INTRODUCCION

La investigación de estrógenos en la orina, es asunto importante, porque en los últimos tiempos el estudio de las hormonas ha adquirido enorme valor en el campo fisiológico, bioquímico y farmacológico.

De las hormonas, las que han suscitado más investigaciones, son las hormonas del ovario y de ellas la Estrona, indispensable para mantener el estado de salud, contribuir a diversos fenómenos fisiológicos y con indiscutibles efectos farmaco-terapéuticos.

Los estrógenos que se encuentran en la sangre, después de aténder al fisiologismo animal, se eliminan por la orina y su dosaje puede permitir valuar la cantidad que existe en el organismo, las diversas variaciones cuantitativas que pueden ofrecer en el curso de diversos estados morbosos, y las oscilaciones que se presentan en el embarazo, lactancia, menopausia, etc.

Este trabajo consta de cuatro partes:

La primera refiere, en forma sintética, los estudios que se han efectuado investigando los estrógenos eliminados por la orina, dejando constancia que la primera investigación sobre esta materia en el Perú, la llevó a cabo la Q. F. Luisa Tipian Valenzuela, quien en 1945 extrajo Estrona de la orina de mujer embarazada, con propósitos cualitativos, únicamente. La segunda, se concreta a describir la técnica propuesta por Kober para aislar los estrógenos urinarios, así como las modificaciones recomendadas por Cohen y Marrian que, para precisar la investigación, recomiendan hidrolizar previamente la orina. La tercera, expone las investigaciones llevadas a cabo en la Maternidad de Lima, tratando de aislar los estrógenos eliminados por la orina de mujeres sanas, en período catamenial y emba-

Universidad Nacional Mayor de San Marcos

razadas, en distintos meses de preñez. La cuarta parte resume a manera de conclusiones, el resultado de las investigaciones efectuadas, agregando, por último, la bibliografía consultada

Dejo constancia que el tema lo propuso el Catedrático de Farmacología Dr. Carlos A. Bambarén y que las investigaciones las realicé en el Laboratorio de la Maternidad de Lima que dirige el Dr. Marcos Lozano. A ambos les presento mi gratitud: al primero por la bibliografía que me proporcionó, y al segundo por las facilidades que me brindó para llevar a cabo la investigación.

DETERMINACION DE LOS ESTROGENOS ELIMINADOS POR LA ORINA

En la orina de la mujer y animales hembras normales, la cantidad de Estrona existente es relativamente pequeña, y en algún caso se ha extraído la hormona pura, aunque no parece difícil poderlo hacer de la orina de yegua, dada la cantidad que contiene.

El aumento considerable de su eliminación por la orina, que se produce durante la preñez, ha sido, indudablemente, la causa determinante que se la haya aislado de la orina de mujer, y que la de procedencia animal tenga como fuente de origen la orina de yegua preñada.

Doisy, Allen, Meyer y Butenandt aislaron Estrona cast simultáneamente, en orina de mujer embarazada, el año 1929.

En el año 1940 Doisy y su escuela, consiguieron aislar de orina humana a-dihidrofoliculina. De orina de yegua preñada Jongh Kober y Laqueur caracterizaron netamente Estrona y posteriormente Girard y colaboradores, aislaron de la misma fuente, equilina, hipulina y equilenina. Se demostró, también, que contribuye al poder estrogénico de la orina, a-dihidroestrona (Hisshman y Wintersteimer), un isómero menos activo que la b-dihidroestrona, también encontrada en la misma, representando según los cálculos de Stilk y Lenchere 1/2 a 2/5 de la actividad estrogénica total.

Wintersteimer, Schwenk y colaboradores han aislado

también del mismo origen a-dihidroequilemina.

La circunstancia que en el líquido folicular del ovario y la placenta de algunas especies animales, se haya aislado Estrona y a-dihidroestrona, establecen, indudablemente, su lugar de origen, pero no se sabe si las sustancias aisladas son originariamente del ovario o de la placenta, o producto de transformación en otra parte del organismo. Es indudable, que el estudio de las sustancias aisladas del líquido folícular o del ovario, determinó progreso interesante en el conocimiento del metabolismo de sustancias que se han llamado satélites de la Es-



ACETYLARSAN

Lo que es oportuno saber del:

ACETYLARSAN

(4-oxi-3-acetilaminofenil-1-arsinato de dietilamina)

PROPIEDADES:

Preparado arsenical pentavalente químicamente puro, dotado de propiedades espirilicidas enérgicas y bien toleradas por el organismo.

INDICACIONES:

- 1) Sífilis en todos su períodos
 Tratamiento de tanteo
 Tratamiento ambulatorio o disimulado
 Asociación con penicilina o con sales de bismuto
 Sífilis visceral y nerviosa
 Sífilis ocular
 Heredo-Sífilis.
- 2) Espiroquetosis-ictero-hemorrágica-fiebre recurrentepian-sodoku-bronquitis sangrante de Castellani.
- 3) Amibiasis.

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

PRESENTACION:

Acetylarsan adultos:

Ampollas de 3 cc. de solución acuosa al 23,6% (cajas de 10 ampollas)
1 cm. 0,g 05 de arsénico.

Acetylarsan infantil:

Ampollas de 2 cm. de solución acuosa al 9,4%. (cajas de 10 ampollas)

1 cm. 0,g 02 de arsénico.

POSOLOGIA Y MODO DE EMPLEO:

Inyecciones sub-cutáneas o intramusculares. Adultos:

Serie de 16 inyecciones bi-hebdomadarias de 3 cc. (1ª. y 2ª. inyección: 1 y 2 cc.) con intervalo de un mes antes de iniciar la nueva serie.

Niños:

Calcular la posología sobre la base de 1 cg. 5 de producto activo por kilo de peso y a dosis progresivas (cuando el paciente pesa menos de 15 kilos utilizar Acetylarsan Infantil).

Peso d Niño		rimera ección	Interv.	Segunda Inyección	Interv.	Tercera Inyección	Interv.	Producto que debe utilizarse
3 - 41 5 - 6 7 - 8 9 - 10 11 - 12 13 - 15	kgs. 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0	cc. 2 cc. 3 cc. 4 cc. 5 cc. 6 cc. 7	3 a 4 días	0 cc. 3 0 cc. 5 0 cc. 7 1 cc. 1 cc. 2 1 cc. 5	3 a 4 días	0 cc. 5 0 cc. 7 1 cc. 1 cc. 5 1 cc. 7 2 cc.	Inyecciones Semanales	Acetylarsan infantil
15 - 18 19 - 22 23 - 26 27 - 30	,, 0 0 0 0 0	cc. 3 cc. 4 cc. 5 cc. 6	3 a 4 días	0 cc. 6 0 cc. 8 1 cc. 1 cc. 2	3 a 4 días	1 cc. 1 cc. 2 1 cc. 5 2 cc.	Inyecciones Semanales	Acetylarsan adultos

CONTRAINDICACIONES:

Insuficiencia renal, Hipertensión arterial, Lesiones del fondo del ojo de origen no sifilítico, Insuficiencia hepática.

DISTRIBUIDORES PARA EL PERU:



Avenida Wilson 1550 — Lima — Apartado 3118

trona, que en cierto período de la preñez son más importantes que ella.

Por analogía se supone que las sustancias estrogénicas eliminadas por la mujer, o animales hembras normales, son las

mismas que las de las embarazadas.

De horabres y animales machos, se ha extraído de la orina y diferentes órganos, cantidades variables de Estrona. El caballo es el animal macho que la excreta en mayor cantidad; diversos autores han encontrado en la orina entre 35,000 y 30,000 U. I. por litro. Simultáneamente con Haussler, Deulofeu ha aislado con Ferrari, Estrona de orina de caballo y posteriormente confirmó su identidad con la de orina de mujer. Cartland y colaboradores, y Beall, han aislado Estrona y dihidroestrona del testículo del caballo y posteriormente, aislaron Estrona en orina de hombre, Dingamanse y Laqueur, donde parece estar acompañada de otros estrógenos.

En los animales machos, a parte de los casos ya mencionados, Zondek ha señalado la presencia de cantidades considerables de sustancias estrogénicas en el testículo del caballo, hecho confirmado por Haussler, resultando así el tejido que la contiene en más abundancia. Se la encuentra, también, aunque en cantidades mucho menores, en los testículos del

hombre, toro, conejo y cerdo.

La sangre de animales superiores investigados, contiene

siempre estrógenos que no se han individualizado.

La cantidad de Estrona de la orina es variable con l sexo; generalmente mayor en las hembras que en los machos,

aumenta durante la preñez.

Contiene estrógenos la orina de la mayor parte de los animales hembras que se han estudiado; habiéndose encontrado, también, en la orina del hombre, desde la infancia hasta la vejez, aunque en algunos casos la investigación fué negativa.

Las hormonas estrogénicas se excretan por la orina (Doisy y colaboradores 1942) conjugadas con Acido glucuró-

nico.

Los productos conjugados son fisiológicamente inactivos, pero pueden restaurar su actividad, por hidrólisis.

INVESTIGACION DE ESTROGENOS URINARIOS

Técnica de Kober.—El color de la prueba de Kober para la identificación de estrógenos naturales, es una reacción de segunda fase; el primer efecto al calentar con cido fenolsulfónico puro, es la producción de una coloración amarillenta, parda y cuando esta solución se enfría cuidadosamente y se

diluye con agua y nuevamente se calienta, su color pasa a un tinte rosado característico.

La producción de los dos colores unidos y la conversión a un rosado final, están sujetos a un número de variables, algunas difíciles de controlar; sin embargo, el rosado final parece ser común para la mayoría de estrógenos naturales. Cohen y Marrian han probado que la velocidad e intensidad del color varía apreciablemente por acción de diferentes elementos del grupo de sustancias estrogénicas; sin embargo, el análisis de muestras de estrógenos con el método original de Kober no da resultados, aunque se conozca de antemano la identidad y la proporción de ingredientes.

Las diferencias cromogénicas precisas, de tres de los estrógenos comunes: Estrona, alfa estradiol y estriol, difieren considerablemente, habiéndose determinado la concentración de cada una de ellas que puede dar soluciones de color rosado por poseer las mismas características de absorción de los rayos luminosos.

Preparación del reactivo de Kober. — Se recomienda 5.6 partes de volumen de Acido sulfúrico, con 3.6 volúmenes de Fenol fundido. El Acido sulfúrico debe haberse sometido a deshidratación preliminar de 24 a 48 horas, en desecador al vacío, para que la reacción sea satisfactoria.

Modus operandi.—1 a 3 cc .de solución standard de Estrógeno conteniendo 10 a 20 gammas, se introducen en tubos de prueba que se sumergieron en agua hirviendo; a cada tubo se añadió 3 cc. de solución diluída de reactivo de Kober y la serie de 8 tubos se sumergieron a intervalos de 15' en B. M., Inmediatamente después de su inmersión, su contenido se agitó durante 10' con una vagueta de vidrio, cada 2'. Al final de la reacción, los tubos se sumergieron en hielo, a los mismos intervalos y la agitación mecánica se efectuó después de 5'. La solución coloreada estuvo lista para el examen fotométrico. Para este acto se completó el volúmen a 10 cc. con solución diluída de Acido sulfúrico (3 volúmenes de Acido sulfúrico concentrado con 7 volúmenes de agua) y el contenido se trasfirió a los tubos propios del fotómetro.

Kober descubrió, en 1931, que cuando la Estrona se calienta con Acido sulfúrico concentrado y Fenol, dá color amarillo. Al aumentar agua y calentarla de nuevo, este color cambia a rosado. Desgraciadamente, el color rosado no es estable y además el reactivo actúa sobre otras sustancias de la orina, produciendo color bruno, que enmascaran el rosa debido a la Estrona.

En 1934 Cohen y Marrian trataron de obviar estas dificultades, modificando el método, usando el colorímetro de Levibond, midiendo el inestable color rosa en su máxima intensidad. El efecto interferente del color bruno, se descarta agre-

Pincus, Wheeler, Young y Zahl usaron, en 1936, el fotómetro de Pulfrich, pero solo lo emplearon con orina de mujer grávida.

El color marrón es producto de tostamiento de la materia orgánica de la orina.

La especificidad de la reacción, se prueba por no haber encontrado otra sustancia de la orina humana, que produzca color rosado con el reactivo de Kober.

Factores que influyen en la reacción de Kober.—La composición del reactivo y la cantidad usada. El tiempo durante el cual la Estrona se calienta, para producir color amarillo. La cantidad de agua añadida a la mezcla amarilla, y el tiempo de recalentamiento requerido para convertir el color amarillo en el específico color rosado final.

Después de cuidadoso estudio de todos estos factores, se ha probado que 3 cc. del reactivo de Cohen y Marrian son suficientes para desarrollar el máximo color rosado, en 100 microgramos de Estrona.

La estabilidad e intensidad del color depende de la cantidad de agua añadida y el tiempo de calentamiento. Variando estos dos factores se consiguen diferentes estados de equilibrio.

La completa conversión del amarillo al rosa, se obtiene si se añaden 3 cc. de agua y se calienta 3 minutos.

Preparación de la orina.—Gran parte de la Estrona de la orina se encuentra combinada con Acido glucurónico. La Estrona queda libre por medio de la hidrólisis y otros constituyentes se extraen por medo de Eter. La Estrona libre y combinada que contiene la orina, se extrae con alcohol butílico. El calentamiento al autoclave a 120º debe ser de 2, 3 y 4 horas.

Extracción de Estrona. — 200 a 300 cc. de orina de acidifican con Acido clorhídrico y se pasan por un embudo de separación, cuatro veces con Alcohol butílico; se agrega 20 a 30 cc. de solvente para cada extracción; las porciones del Alcohol butílico se juntan y lavan una vez con 5 cc. de agua.

Cuando la orina forma una emulsión con el Alcohol butílico, se centrifuga la mezcla; el Alcohol butílico se evapora hajo presión mediana. El residuo se disuelve en 2 cc. de Alcohol etílico de 90 %; se adiciona agua en cantidad suficiente para hacer la solución de alcohol etílico al 10%.

Hidrólisis de los extractos.—El extracto es diluído de modo que 1 cc. equivalga a 2 cc. de la orina original, se calienta y hierve el alcohol; la mezcla se acidifica con Acido clorhídrico concentrado, agregando 0.6 adicionales de ácido para 100 cc. de orina; todo se coloca en frasco cubierto con lámina de estaño y se introduce en autoclave a 120º por 3 horas, no sir antes agregar rojo congo. Después de la hidrólisis, se proce-

de a extraer de la mezcla con éter, destilando o lavando los extractos con solución de sulfato ferroso. Repitiendo la operación cuatro veces, se agrega pequeñas cantidades de agua por dos veces, evaporando casi a sequedad completa. El residuo se disuelve en Alcohol caliente; 1 cc. de extracto de Alcohol debe equivaler a 5 cc. de orina original, si la Estrona es menor a 1000 microgramos por litro de orina.

La determinación colorimétrica puede efectuarse cuando

el extracto contiene 5 a 30 microgramos de Estrona.

Determinación colorimétrica.— 1 a 2 cc. de los extractos de orina se evaporan hasta sequedad en un tubo de prueba. La evaporación se puede llevar a cabo en un tubo de agua hirviendo, haciendo que pase una corriente de aire, después cada tubo se coloca en un desecador sobre Acido sulfúrico durante 1 hora: 3 cc. del residuo se colocan en un baño de agua hirviendo durante 20 minutos; el tubo debe sacarse del baño durante los 10 primeros minutos, dos veces y moverse para asegurar la mezcla completa del reactivo, por ser muy viscoso. Al final de los 20 minutos, el tubo es transferido a un baño de hielo, por lo menos durante 5 minutos El agua agregada y el contenido se mezcla con un palito que se deja en el tubo durante el resto del proceso. Durante el añadido de agua, el tubo no se saca del baño de hielo, porque es esencial que la temperatura no suba. El tubo entonces se coloca en baño de agua caliente durante 3 minutos, enfriándolo de nuevo durante 3 m!nutos en baño de hielo, agregando, por último, 1 cc. de una solución al 10% de Acido sulfúrico, para conseguir un total de 15 cc.

Técnica de Marrian y Cohen.—De acuerdo al procedimiento de Cohen y Marrian se toma 2 cc. del reactivo de Acido fenol-sulfónico y se agrega al extracto de orina hidrolizada; se calienta durante 10 minutos en baño de maría hirviente, y a continuación se coloca en agua helada al rededor de 1 minuto; luego la solución se aumenta a 4 cc. con Acido sulfúrico al 5%; dspués de mezclarlas se enfría con agua helada, al rededor de 1 minuto. A los 10 minutos de efectuarse la mezcla se desarrolla el color en su máxima intensidad y se aprecia en el fotómetro. El color permanece constante por más o menos 10 minutos.

Las observaciones llevadas a cabo prueban que la Estrona y el Estradiol se comportan en forma similar, indicando dos puntos máximos: uno a 510 a 512 mu. y otro a 464 mu. Por consiguiente, al hacer las determinaciones del contenido de hormona en los extractos de orina, se efectúa al mismo tiempo una curva de concentración de hormona pura cristalizada.

Técnica de Cartland, Meyer, Miller y Ruiz.—Con esta técnica se calienta el extracto de orina con 0.2 cc. del reactivo Fenol-sulfónico por 2 minutos en un baño de agua hirviendo, y se enfría la mezcla con agua corriente durante 1 minuto; se añade 0.2 cc. de agua y se calienta a 125 grados en un baño de glicerol, durante 2 minutos; se enfría nuevamente la

mezcla por 1 minuto y se añade 0.6 de agua.

Técnica del Cloruro benzoílico.—Es modificación del procedimiento usado, en 1924, por Gartz para obtener Colesterol; se extrae el disolvente de la hormona que a continuación se disuelve en 2 cc. de Acido acético glacial, con 1.5 cc. de Cloruro benzoílico, se mezcla con la anterior en un baño de agua a 70 grados. Se deja que la mezcla se enfríe con el baño de agua, durante 20 minutos, y se completa a 5 cc. con Cloroformo.

Esta técnica es típica para determinar el contenido de Estrona de la orina o de cualquier otra procedencia. Es tan sensible como la del Acido fenol-sulfónico y tiene la ventaja que no se obtienen soluciones coloreadas.

Los reactivos, desgraciadamente, cambian algo de día en día (el elemento benzoílico es marcadamente higroscópico), así que debe prepararse una curva de concentración con hor-

mona pura para cada juego de determinaciones.

La investigación colorimétrica comparativa de Estrona de orina humana y de coneja, es prácticamente idéntica, con los datos obtenidos con Fenol-sulfónico para orina humana, pero con orina de coneja la investigación con Cloruro benzoílico, invariablemente de resultado mayor. Los resultados son aproximadamente dos veces mayores que los obtenidos con Acido fenol-sulfónico, sin tomar en cuenta el grado del ciclo sexual de la coneja. Esto implica tácitamente, que los extractos de la crina de coneja, contienen ciertas sustancias adicionales, que se hallan presentes en proporción constante, en las materias reveladas por el Acido fenol-sulfónico. Si no existen sustancias adicionales revelables por el Cloruro benzoílico, la intensidad del color desarrollado con Cloruro benzoílico es dos veces mayor que las intensidades correspondientes de las hormonas.

En Santiago de Chile la Srta. Gribell S. Ema estudió el año 1949 la eliminacón de estrógenos por la orina, empleando el método biológico y el químico, según la técnica de Kober con las modificaciones propuestas por Salter, Humm y Oesterling que permiten eliminar los pigmentos urinarios. Sus investigaciones se concretaron a buscar Estrona en orina

de mujer embarazada.

Preparación de la solución standard.—Se tomó una solución standard de 1 miligramo de Estrona Síntex por ciento, se hicieron las diluciones correspondientes; se llevaron al fotocolorímetro y se obtuvo el factor que fué 0.0324.

Con este elemento básico para efectuar las comparaciones, se procedió a realizar las investigaciones, con los resulta-

dos que van a continuación.

ELIMINACION DE ESTROGENOS POR LA ORINA

Nombre	Raza	Edad	Estado	Cantidad
v. v.	Blanca	27	Normal.	5.20 miligs
R. C.	Blanca	24	Normal.	6.01
E. V.	Blanca	22	Normal.	5.90
B. V.	Blanca	21	Normal.	5.01
J. M.	Mestiza	24	Menstruación.	19.44
C. S.	India	30	*	18.46
B. V.	Mestiza	27	>	17.88
J. A.	Mestiza	24	>	16.40
C. R.	Mestiza	26	1 mes gestación.	6.20
C. M.	Mestiza	28	2 meses »	6.48
R. M.	Blanca	21	2 » »	7.12
C. S.	India	32	2 > >	6.48
B. M.	Mestiza	26	21 2 > >	7.45
J. C.	Blanca	24	3 meses »	8.20
L. M.	Mestiza	25	4 » »	10.40
T. Z.	Mestiza	27	5 » »	15.40
J. J.	Mestiza	22	5 » »	15.87
W. Z.	Mestiza.	18	5 » »	15.20
A. C.	Mestiza	22	51 2 » »	13.10
L. W.	Mestiza	24	6 > >	19.93
P. L.	Blanca	26	7 » »	19.18
L. D.	Mestiza	21	71 2 » »	19.10
G. O.	Mestiza	22	8	20.41
A. G.	Mestiza	35	8 > >	19.94
D. J.	Mestiza	23	81 2 » »	20.80
J. L.	Mestiza	23	9 » »	18.20
H. C.	Mestiza	24	9 » »	24.80

COMENTARIO SOBRE LOS RESULTADOS

Las cifras halladas, son bastante sugestivas, porque varian según el estado de la persona, en cuya orina se investigó la cantidad de Estrógenos eliminados.

Las investigaciones se efectuaron en orina de mujeres que concurren a la Maternidad de Lima, averiguando el estado en que se encontraban, para poder relacionar la cantidad de Estrógeno eliminado con el aparente estado normal de salud, el catamenio y el embarazo.

Las comprobaciones efectuadas permiten afirmar que la cantidad de Estrógenos varían según los tres estados en los que se hizo la investigación. En la mujer aparentemente nor-

Universitied del Berta, Corona de America

mal, la cantidad de Estrógenos que se eliminan por la orina oscila entre 5.01 y 6.01 miligramos por mil. En la mujer menstruante, la cifra de Estrógenos que aparece en la orina oscila entre 16.40 y 19.44 milg. por 1,000. En la mujer embarazada la cantidad de Estrógenos eliminados por la orina aumenta a medida que avanzan los meses de preñez; así, he comprobado que si en el primer mes hay 9.20 milg. de Estrógenos eliminados por da orina, al noveno mes esa cantidad es 24.80 milg. por 1,000.

Estos resultados estarían en relación con las actividades funcionales del organismo materno, durante el estado de

salud, el catamenio y el embarazo.

Formulando cifras medias de los Estrógenos eliminados por la orina, de acuerdo con los resultados según mis comprobaciones, puedo indicar las que van a continuación:

				to wish were
Mujer aparentemente normal	(4 casos)	5.53 milg	g. por	1,000
Mujer menstruante	(4 casos)	18.04 »	>	*
Mujer en los tres primeros meses de				
embarazo	(5 casos)	6.99 »	>	>
Mujer del 3º al 4º mes	(2 casos)	9.80 >	*	>
Mujer del 4º al 5º mes	(4 casos)	12.81 »	>	». ». ·
Mujer del 50 al 60 mes	(1 caso)	15.88 >>	>>	>
Mujer del 6 al 7, mes	(2 casos)	19.39 ».	>	>
Mujer del 7º al 8º mes	(2 casos)	20.92 »	>>	»
Mujer del 8º al 9º mes	'(2 casos)	21.66 »	>>	>
100				

CONCLUSIONES

1.—Se ha estudiado cuantitativamente, por primera vez en el Perú, la eliminación de Estrógenos en orina de mujer.

2.—Se ha seguido para investigar los Estrógenos urinarios la técnica fotocolorimétrica recomendada por Kober (1934) y modificada por Marrian y Cohen (1934), Cartland, Meyer, Miller y Ruiz (1935).

3.—Se han efectuado únicamente investigaciones en la mujer, tanto aparentemente sana, como menstruante y embarazada.

4.—Los resultados obtenidos permiten afirmar que las cantidades de Estrógenos eliminados por la orina, varían considerablemente según los diversos estados en que se encontraba la mujer cuya orina se examinaba. Así, en la aparentemente sana la cifra de Estrógenos varía entre 5.01 y 6.01 milg. por 1,000; en la mujer menstruante entre 16.40 y 19.44 y en la grávida entre 6.20 y 24.80 milg., según el tiempo de em-

Universidad Nacional Mayor de San Marços

barazo, siendo las cifras extremas indicadas, las correspondientes al primer mes de gestación y noveno, respectivamente.

5.—La eliminación de Estrógenos por la orina de la mujer embarazada aumenta a medida que avanza la preñez, aunque en los dos primeros meses las cifras que se encuentran son más o menos iguales a las que ofrecen las orinas examinadas de mujer aparentemente normal.

BIBLIOGRAFIA

- (1) Allen E. and Doisy E. A.—An ovarian hormone, Preliminary report on its localization, extraction and partial purification and action in test animals.— «The Journal of the American Medical Association».— Vol. 81.— Pág. 819.—Chicago 1923.
- (2) Allen W. and Meyer R. K.— The cuantitative separation of progestrim from oestrin in extracte in the urine.— «Journal of Phisiology» —Vol. 106.—Pág. 563.—Chicago 1933.
- (3) Butenandt und Jacoby «Hoppe-Zeiler's fur Phisicologie. Vol. 104.—Pág. 208.—Berlín 1933.
- (4) Cohen S. L. and Marrian O.—The hidrolysis of the combined of oestrone and estriol present in the human pregnancy urine.— «Journal Biological Chen.istry».— Vol. 29.— Pag. 1577.— Boston 1937.
- (5) Corona Leonidas.— Cuarto Congreso Sudamericano de Química.—Santiago de Chile 1948.
- (6) Deulofeu Venancio. Distribución de Estrógenos en la Naturaleza. «Ciencia». —Vol. V. —Pág. 289. — México 1941.
- (7) Deulofeu Venancio.— Metabolismo de las sustancias estrógenas naturales.— Cuarto Congreso Sudamericano de Química.—Santiago de Chile 1948.
- (8) Durupt A.—Le dosage de la foliculina chez la femme.— «Revue francaise de Gynecologie et d'Obstetrique».— Vol. 37.— No. 3.— París 1938.
- (9) Edson H.— Estrógenes sustances conjugated urine pregnancy hidrólysis.— «Journal Biological Chemistry».— Vol. 146.— Pág. 579.—Boston 1938.
- (10) Gribell S. Ema.—Estudio sobre dosificación de estrógenos urinari...

 Tesis de químicos farmacéuticos.— Pág. 591.— Santiago 1949.
- (11) Hamuy J.— Dosificación de Estrógenos.— «Revista química-farmacéutica».—Vol. 12.—Pág. 5.—Santiago de Chile 1950.
- (12) Heredia P.—Endocrinología.— Pág. 501.—Buenos Aires 1937.
- (13) Marrian G. E.— Estrin determination photoelectric.— «Journal Biological Chemistry».—Vol. 139.— Pág. 310.—Boston 1935.
- (14) Masquelier J.— Une nouvelle reaction colorée des oestrogenes.— «Comptes rendus de la Societé de Biologie».—Vol. 177.— Pág. 77. París 1948.
- (15) Smith W., Smith G. and Schiller S.— The estrogens of urine from women hydrolysis separation and extraction.— «Endocrinology».— Vol. 25.— Pág. 509.—1939.

- (16) Tipian Valenzuela Luisa.— Extracción de estrona a partir de la orina de mujer grávida.— «La Crónica Médica».— Vol. 25.— Pág. 298.—Lima 1945
- (17) Verdolini V.— Contribution a l'etude et au dosage des hormones estrógenes.— «Journal de Medecine de Marseille».— Vol. 9.— Pág. 310. —Marseille 1935.
- (18) Watson C.— Pregnancy excretion of oestrogenes.— «Journal Biolo gical Chemistry».— Vol. 139.— Pág. 310.— Boston 1935.
- (19) Zondek B.—Las hormonas del ovario y del lóbulo anterior de la hipófisis.— Pág. 208.— Buenos Aires 1944.

Levulinato de Calcio

LEVULINATO DE CALCIO AL 10%

INDICACIONES

Debilidad en general, afecciones de las vías respiratorias, raquitismo, tuberculosis, hemorragias, etc.

DOSIS

Una ampolla diaria.

Ampollas de 10 c.c., uso intravenoso.



REY BASADRE 385.

MAGDALENA DEL MAR.

LIMA - PERU

Prensa médica

D. HUGHES.— El tratamiento de la amebiasis con Aureomicina.— "The Journal of the American Medical Association".— Vol. 164.— Pág. 1052. Chicago 1950.

Dicen que fueron MacVay, Laird y Sprunt los que mostraron la eficacia de la aureomicina frente a las amebas, abriendo así un nuevo campo en los ya numerosos que para su aplicación tiene este antibiótico.

Comunican los resultados obtenidos en 38 enfermos de su clientela particular, resistentes a las terapéuticas habituales, aun a las más modernas, y que todos ellos presentaban síntomas activos de amebiasis y deposiciones francamente positivas a la investigación del parásito.

En cuanto al método de tratamiento, dicen que a cada enfermo se le administraron 28 cápsulas de 0.25 gramos de aureomicina, durante un período de tiempo que osciló, según los casos, entre cuatro y siete días. Las náuseas propias de la medicación se combatieron con antiácidos, alcalinos, belladona y barbituratos, y los espasmos intestinales con elixir paregórico. Por lo demás, no hubo más molestias, aunque algún otro paciente se quejó durante la cura de sensación urente en el recto o en la región perianal.

Lo verdaderamente difícil es distinguir las recidivas de las reinfeccionese, pues como la infectación no deja inmunidad, es muy difícil precisar el mecanismo en virtud del cual un determinado enfermo, que ya no tenía parásitos en las heces, vuelve de nuevo a presentarlos. En cuanto el criterio de curación, fué examinar las heces dos semanas después de haber aplicado la última dosis de aureomicina. El examen se hace en cinco muestras diferentes de heces líquidas, conservadas en caliente y obtenidas por la administración de un purgante salino, Si este examen era negativo y el enfermo estaba libre de síntomas, se le consideraba curado.

Las objeciones a este criterio de curación se las pone el mismo autor, que dice que sería deseable un criterio más rígido; pero que en la práctica privada no es "prudente" molestar a los enfermos para más exámenes, cuando los cinco primeros hechos con ciertas molestias han sido ya francamente negativo.

En cuanto a los resultados, todos los enfermos mejoraron con el tratamiento, y muchos de ellos se encuentran tan perfectamente que se niegan a creer que siguen albergando el parásito. La curación, efectiva expresada en cifras alcanzó el 71 por ciento.

Iniversidad del Beric Decana de Ambrica

W. SAISFORD y S. EVANS.— La Hialuronidasa en la terapéutica infantil.— "The Lancet".— Pág. 507.— London, 1949.

Los autores basan sus trabajos en las cualidades de este ya bien conocido factor de difusión de Durán-Reinald y Mac Lean, y emplean este factor, junto con soluciones salinoglucosadas o plasmoglucosadas en 29 niños que padecían grados diversos de tóxicosis.

Los resultados atestiguan ampliamente que el método es inocuo y que permite un gran aumento del volumen líquido que es posible inyectar porque aumenta hasta lo inconcebible la rapidez de absorción. Además, y pese al volumen grande de líquido, la inyección es totalmente indolora por la haja tensión a que se sitúan los líquidos que se inyectan conteniendo la enzima.

La hialuronidasa se prepara en ampollas de un miligrame en polvo, al que hay que añadir en el momento de su empleo un centímetro cúbico de agua destilada, porque las soluciones pierden su actividad con gran rapidez, debiendo hacerse la solución en el momento de aplicarla.

Los autores probaron, antes de aplicarla a la cl'nica humana, la actividad de difusión de la enzima sus posibles efectos alérgicos y su toxicidad, llegando, tanto en cuyes como en ratones, a conclusiones del todo favorables; es decir, que aumenta extraordinariamente la difusión, que no origina nunca fenómienos alérgicos y que carece por completo de toxicidad.

En cuanto a los métodos de aplicación, después de varios ensayos dicen que lo mejor es inyectar el miligramo de hialuronidasa disuelto en un centímetro cúbico de agua destilada, valiéndose de una jeringa, de un centímetro cúbico, con cuya aguja perforan el tubo de goma a través del cual corre la solución
que se inyecta.

La perforación del tubo debe hacerse tan pronto como comience a pasar el líquido, y aproximadamente a una pulgada del pabellón de la aguja cuya punta está ya en el tejido celular subcutáneo. La altura del frasco de la solución se gradúa para que se puedan inyectar aproximadamente 200 centímetros cúbicos cada media hora, y el sitio ideal para hacer la punción, según los autores, es la pared abdominal anterior, siempre menos contaminada que el muslo y que permite una mejor postura en la cama al pequeño.

En los casos en que se inyecte plasma concentrado c grandes cantidades de suero, la dosis de hialuronidasa puede duplicarse sin el menor temor.

Los resultados obtenidos con este método, son según los autores comparables a los que se obtienen con la aplicación intravenosa, y en todos los casos se consiguió una rehidratación eficaz y persistente.

Stente.
Universidad Nacional Mayor de San Marcos



SHOCK VITAMINICO

"A"

11/211

Epiteliol (100.000 U. I.) Raquiferol (600.000 U. I.)

(Frascos-ampollas bebibles)

VITAMINOTERAPIA COMBINADA CON SALES DE CALCIO

Galci - Ribol Galcivifer
Supracortex

(Acetato de desoxicórticoesterona)

5 y 10 mgms.

Muestras y literatura:

Spedrog peruana S. A.

Edificio Cia. Seguros Rímac.— Núñez 221.— Oficinas 501-502 L I M A



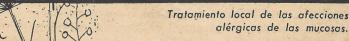
ANTISTINA

Antihistaminico

Asma bronquial, fiebre del heno, urticaria, eczema, enfermedad del suero, shock anafiláctico y, en general, en todas las afecciones alérgicas y reacciones anafilácticas.

Comprimidos Ampollas

ANTISTINA-PRIVINA



Fiebre del heno, rinitis vaso-motora, conjuntivitis primaveral, querato-conjuntivitis, conjuntivitis flictenular, etc.

Gotas



PRODUCTOS "CIBA"