

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 AVENDANO HUBNER
LUIS QUIROGA QUINONES — HUMBERTO PORTILLO
GUILLERMO KUON CABELLO



Año 68, — Núm. 1052

Febrero 1952

SUMARIO

NUMERO MONOGRAFICO

Variaciones de la colesterolemia del conejo por influjo del aloxano, por la Srta. Frida Zegarra Manrique.	
Trabajos peruanos sobre colesterolemia, pág. . . .	22
Variaciones del colesterol en la diabetes humana, pág.	24
Variaciones de la colesterolemia en la diabetes aloxánica, pág.	26
Técnicas para determinar colesterol de la sangre, pág.	28
Investigaciones experimentales, pág.	29
Conclusiones, pág.	33
Prensa médica.— Toxicidad del Dicumarol. Revista de la literatura y relato de dos casos por J. G. Powers, pág.	36

Ahora... en dosis
diarias de **Un gramo**
CLORHIDRATO DE
Aureomicina
lederle CRISTALINA

Empleada hasta la fecha en más de 10.000.000 de casos clínicos, pasan de 7.000 las comunicaciones que sobre la aureomicina se han publicado provenientes de todos los campos de la práctica médica mundial. Desde 1949, la tendencia de estos estudios viene confirmando la eficacia de dosis más reducidas de aureomicina, el antibiótico de espectro verdaderamente amplio y actividad verdaderamente uniforme.

①

El nuevo plan de administración de aureomicina a dosis reducidas:

Dosis	Peso aproximado del paciente	Cantidad a administrarse	Número de dosis cada 24 horas
0,1g diario	8 kilos	Una dosis de 50mg dos veces al día, después de comer	2 dosis
0,5g diario	40 kilos	Una dosis de 250mg dos veces al día, después del desayuno y la cena Una dosis de 100mg cada 3 ó 4 horas, después de las comidas Una dosis de 50mg cada 2 horas, con leche	2 dosis 5 dosis 10 dosis
1,0g diario	80 kilos	Una dosis de 250mg cada 4 horas Una dosis de 100mg cada 2 horas	4 dosis 10 dosis
1,5g diario	120 kilos	Una dosis de 250mg cada 3 horas	6 dosis

Ⓢ



... un timbre de honor

LEDERLE LABORATORIES DIVISION

Cyanamid INTER-AMERICAN Corporation

49 WEST 49th STREET, NEW YORK 20, N. Y.

Representantes y distribuidores exclusivos

La Química Suiza S. A., Lima - Perú

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

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

Variaciones de la colesterolemia del conejo por influjo del aloxano

Por la Q. F. Srta. FRIDA ZEGARRA MANRIQUE

Las cuestiones bioquímicas que se refieren a la etiogenia de la Diabetes, conservan interés y novedad, no obstante los progresos alcanzados en los últimos tiempos, habiendo aumentado sus proyecciones, cuando Jacobs, en 1937, comunicó al mundo sabio que era posible producir trastornos glucémicos (hiperglucemia) en el conejo, por acción del Aloxano, determinando un síndrome, sino igual, por lo menos muy parecido a la Diabetes humana.

Dentro de los muchos aspectos que ofrece la Diabetes humana, las perturbaciones del metabolismo lipídico que acompañan a la glucopatía, han llamado poderosamente la atención en los últimos años, sobre todo, después que Joslin puntualizó relaciones íntimas entre hiperglucemia e hiperlipemia y Fischer comprobó que la colesterolemia estaba aumentada en la Diabetes.

Habiendo ingresado al campo de la experimentación farmacológica el Aloxano, que perturba la glucemia, se trató de estudiar inmediatamente la influencia que pudiese tener sobre el Colesterol sanguíneo, dado que en la Diabetes humana acrece cuantitativamente. Los resultados de ésta investigación son aún interesantes de comprobar, razón por la cual el Catedrático de Farmacología de la Facultad de Farmacia de Lima Dr. Carlos A. Bambarén, al iniciar hace poco (1949), estudios sobre Diabetes aloxánica, me sugirió que investigase en el conejo diabético las variaciones de la colesterolemia. Este es el objeto del presente estudio, que consta de las siguientes partes:

En la primera, expongo en forma breve, los trabajos peruanos sobre colesterolemia, así como las variaciones que se comprueban en la Diabetes humana y en la Diabetes aloxánica experimental del conejo. En la segunda parte trato de las técnicas

para valuar el Colesterol sanguíneo, detallando la elaborada por Scheffel, que es la seguida en el curso de las investigaciones. En la tercera, me refiero a los ensayos efectuados al averiguar las variaciones de la colesterolemia del conejo que previamente recibió inyecciones de Aloxano, puntualizando los resultados obtenidos. Por último, las conclusiones resumen el trabajo, que se efectuó en la Cátedra de Farmacología y en el Laboratorio de Bioquímica Especial de la Facultad de Farmacia.

La bibliografía consultada va al fin del trabajo.

Presento expresiones de gratitud a los Drs. Carlos A. Bambarén y Carlos A. Payva, al Sr. Fernando Montesinos y a la Srta. Q. F. Victoria Vargas; al primero, por haberme sugerido el tema y orientado en la búsqueda bibliográfica; al segundo, por facilitarme el Laboratorio de Bioquímica especial; al tercero, por proporcionarme Aloxano y a la última, por la constante cooperación que me prestó en los experimentos.

TRABAJOS PERUANOS SOBRE COLESTEROLEMIA

El Colesterol es constituyente normal de la sangre, encontrándose en forma libre y combinada con ácidos grasos superiores, como el Palmítico, Oleico y Esteárico, formando ésteres.

El estado físico-químico especial que asegura su estabilidad en la sangre circulante, resulta de la intervención conjunta de lecitina y proteínas, que desempeñan papel de coloides protectores del Colesterol.

La cifra normal de Colesterol en la sangre humana oscila entre 130 y 180 miligramos por 100, ofreciendo variaciones en relación con la edad, sexo, biotipo, alimentación, ayuno, diferentes estados fisiológicos de la mujer y variados procesos morbosos, como enfermedades infecciosas agudas, que se acompañan de hipocolesterolemia y procesos morbosos crónicos que casi siempre están asociados a hipercolesterolemia.

En el Perú han estudiado la colesterolemia Alberto Guzmán Barrón, J. Pons Muzzo, Germán Eyzaguirre, J. Angulo Bar, Vitaliano Manrique, etc.

Alberto Guzmán Barrón (20) estudió las variaciones del Colesterol en la enfermedad de Carrión o Verruga Peruana, en donde éstas variaciones revisten particular importancia, si se tiene en cuenta la intensidad de la anemia, que se presenta en algunas de sus formas clínicas y que se produce violentamente y sin remisiones, como no ocurre en otra enfermedad. La Bartonella al actuar sobre los hematíes, origina anemia, admitiéndose que en todo estado tóxico-infeccioso y hemolítico hay mayor utilización de neutralizantes, entre ellos, lipoides, para su defensa. En la Verruga con un parasitismo tan grande, es fácil

darse cuenta de éstos hechos. La disminución de Colesterina es total, porque al ser atacado el hematíe, el plasma tiene que ejercer acción defensiva múltiple, aún en la intimidad de los tejidos. La hipocolesterolemia en la Verruga estaría en relación directa con el grado de infección. En el periodo inicial la hipocolesterolemia es leve, y en el periodo anémico es intensa.

J. Pons Muzzo (30) ha hecho varias comprobaciones bioquímicas en la verruga peruana y entre ellas trata del Colesterol sanguíneo, confirmando los datos de Guzmán Barrón.

Germán Eyzaguirre (17) en "Contribución al estudio de la colesterinemia y sus modificaciones en el curso de la tuberculosis pulmonar" afirma que las formas evolutivas se acompañan de hipocolesterolemia en 94.22 % de pacientes, al paso que las formas activas o con tendencia al estacionamiento de las lesiones, presentan cifras normales de Colesterol o por encima de lo normal en un 86.45 %. Los pacientes tratados con neumotórax artificial y que responden al tratamiento, presentan cantidades normales en 88.47 % de los casos. La hipocolesterolemia en las formas evolutivas de tuberculosis, obedece a lesiones de las cápsulas suprarrenales, alteraciones pulmonares del foco tuberculoso y quizás, también, a una disfunción tiroidea.

J. Angulo Bar (1) estudiando el diagnóstico, pronóstico y tratamiento de las enfermedades hepáticas, ha efectuado una "batería" de pruebas para investigar las diferentes funciones del hígado, valuando las sero-proteínas, lípidos, enzimas, metabolismo pigmentario y excreción de colorantes. En lo que respecta a los lípidos, tomando como base al Colesterol, afirma que las lesiones del parénquima hepático, se acompañan de disminución del porcentaje de Colesterol esterificado. En la ictericia mecánica aumenta considerablemente la tasa de Colesterol total pero guardando proporción normal la fracción esterificada, salvo casos que comprometan al hígado con cierta severidad y entonces los ésteres disminuyen apreciablemente, así como también el valor total. En la cirrosis hepática, el porcentaje de ésteres del Colesterol está por debajo de lo normal, disminución que guarda relación con la intensidad del proceso. En la hepatitis por bartonelosis (enfermedad de Carrión), hay disminución del Colesterol total, que se normaliza con la mejoría del enfermo. En el paludismo que va acompañado de hepatitis, la cifra de Colesterol disminuye.

Vitaliano Manrique (28) ha estudiado las variaciones del Colesterol en las anemias, comprobando que aquellas que comprometen al hígado, de manera más o menos marcada, presentan ligera disminución del Colesterol total; no ocurre lo mismo en las anemias palúdicas. En el caso de anemia con cirrosis hepática, no existe alteración en la cantidad total ni en sus fracciones; algo semejante ocurre en las anemias de los nefríticos que conservan intacta la función hepática.

Bertha Pareja (29) ha estudiado las variaciones del Colesterol por influjo de los estrógenos, comprobando que la administración hipodérmica de Estrona produce hipocolesterolemia, disminución que no guarda relación con el número de unidades de estrona administradas.

VARIACIONES DEL COLESTEROL EN LA DIABETES HUMANA

Es importante la intervención de las grasas en la Diabetes, pudiendo afirmarse que es perturbación constante en el diabético y causa de síntomas graves y de complicaciones que conducen a la muerte.

Según Joslin (22) el 77% de los enfermos con Diabetes son obesos, el 8% tienen un peso inferior al normal y el resto son normales. Por otra parte, la dieta es excesiva en grasas.

Newburg al estudiar las relaciones entre Obesidad y Diabetes, emite la hipótesis que la infiltración grasosa hepática del obeso, provoca disminución del poder de éste órgano para formar glucógeno, originándose hiperglucemia, primero transitoria, y luego permanente, hasta establecerse la Diabetes.

Soskin, Bridge, Winter y otros afirman que los lípidos pueden ser factor causal de Diabetes, porque las grasas son capaces de transformarse en glúcidos.

En el metabolismo de los diabéticos, según Minkowski, se ha perdido en mayor o menor grado la aptitud para oxidar Glucosa; pero en opinión de Von Noorden existe aumento en la glucogenolisis, con super-producción de azúcar de fuentes distintas de Hidratos de Carbono, principalmente grasas y proteínas.

Pedro Escudero (15-16) ha realizado importantes estudios sobre la lipemia en las enfermedades de la nutrición, comprobando que el aumento de la lipemia indica el grado de perturbación del metabolismo de las grasas.

En lo que se refiere a la hipercolesterolemia que se encuentra frecuentemente en los diabéticos, ha encontrado aumentada en 75% de los casos la cifra de Colesterol, mientras que la hipocolesterolemia que se registró en algunos enfermos fué consecutiva a la desnutrición. En ambos casos se normaliza con la mejoría del enfermo.

El mecanismo íntimo de los procesos de oxidación de la grasa en el hígado, así como sus perturbaciones en la Diabetes, ha sido objeto de numerosos estudios. Knoop sostiene que los ácidos grasos experimentan oxidaciones sucesivas, perdiendo 2 átomos de Carbono en cada una de ellas, hasta la formación de

Acido acético y una molécula de cuerpos cetónicos por cada molécula de ácido graso.

Schafer afirma que los cuerpos cetónicos sólo pueden oxidarse por la simultánea oxidación de definida cantidad de Hidratos de Carbono.

En la Diabetes, el Colesterol presenta variaciones que tienen mucha similitud con las que ofrece la glucemia; pero es difícil interpretar la causa y efecto, relacionada con su metabolismo, debido a los complicados cuadros de Diabetes humana.

Joslin (22) afirma que la Diabetes se inicia con un exceso de grasa y por un exceso de grasa muere el diabético en algunos casos. Fué la primera vez que se relacionó el metabolismo de las grasas con la patogenia de la enfermedad, comprobándose simultáneamente que la sangre de muchos diabéticos tiene aspecto lechoso.

Es en la Diabetes grave que la lipemia tiene con frecuencia especial importancia. En 1903, Fischer observó que la cantidad de Colesterol en la sangre de los diabéticos está muy aumentada; confirmando luego éste descubrimiento Kemperer y Umber.

Bloor (3) sostuvo que tanto las grasas de los alimentos, como la almacenada en el cuerpo, pueden generar la lipemia, y que la primera constituye el factor más importante de su producción. Atribuye la lipemia a la dificultad que tiene el diabético para eliminar la grasa de la sangre, en contraposición a la lipemia que sigue a la hemorragia, que puede explicarse por exceso de aflujo de grasa. Bloor se inclina también a creer que en la Diabetes hay deficiencia de alguna hormona, cuya función consistiría en ayudar a eliminar la grasa de la sangre y funda su opinión en que la lipemia es común en los diabéticos, se produce fácilmente en los animales hechos diabéticos y el contenido en lípidos de la sangre es grande.

Gibbs (18-19) en el año de 1940 ha realizado interesantes estudios sobre la lipemia en perros despancreatizados, estableciendo claramente que los perros completamente despancreatizados presentan infiltración grasa en el hígado y que el extracto de páncreas cuando es ingerido, no sólo tiene acción preventiva, sino que elimina los depósitos hepáticos de grasa. En otras experiencias, ligando los conductos excretores del páncreas, evitando de éste modo que pase el jugo pancreático al tracto intestinal, se destruyen los accinus del páncreas y aparece grasa en el Hígado. Estos trabajos ponen en evidencia la gran importancia y papel fundamental del mecanismo de variación de los lípidos en el desarrollo de la Diabetes.

Dragstedt (11-12-13-14) y su escuela, Donovan, Clark, Goodposture, Harms y otros, atribuyen papel importante a las perturbaciones lipídicas, habiendo obtenido un extracto pancreático de acción lipotrópica apreciable, que cura la infiltración

grasosa hepática en los animales sin páncreas y que controla la hiperlipemia diabética.

Este importante descubrimiento probaría que el Páncreas elabora una hormona enteramente distinta de la Insulina, que juega importante y casi vital papel en el metabolismo, en especial de las grasas a la que se denomina "Lipocaico" que por sus raíces griegas quiere decir "yo quemo grasa". Esta hormona lipotrópica, Lipocaico, la segregan posiblemente las células alfa de los islotes de Langerhans del páncreas, cuya función era hasta hace poco desconocida.

La administración de Lipocaico por vía oral a enfermos diabéticos resistentes a la Insulina, ha dado buenos resultados, (Zubirán), (35).

Los trabajos de Dragstedt y otros demostrarían que el Páncreas tiene acción específica sobre el metabolismo lipídico y que la falta de éste factor pancreático se traduce en lesiones orgánicas y en perturbaciones funcionales bien definidas, que permiten sostener que hay insuficiencia de Lipocaico y que se presenta en los perros sin páncreas y como es de esperarse en la Diabetes (Litchman).

VARIACIONES DE LA COLESTEROLEMIA EN LA DIABETES ALOXANICA

Con el descubrimiento de Jacobs en 1937, quién comprobó que la administración de Aloxano, produce hiperglucemia, hecho que después ratificaron Dunn, Schenan y Mc. Letchie, demostrando que el trastorno de la glucorregulación se debía a la acción citotóxica del Aloxano sobre las células beta de los islotes de Langerhans del Páncreas, se tuvo un estado patológico experimental, en el que podía estudiarse la colesterolemia antes y después de la intervención del Aloxano.

Kendall, Meyer, Lewis y Victor (23) en 1945, estudiaron la acción del Aloxano en conejos siguiendo las variaciones de la colesterolemia, que aumenta desde los momentos iniciales de la Diabetes experimental. Las variaciones de la colesterolemia estaba precedida de hipercolesterolemia transitoria, que acompañaba a la Diabetes aguda o grave. Sus investigaciones se concretaron a las variaciones del Colesterol total del suero, omitiendo el estudio del Colesterol libre y ésterificado.

Swell, Leon, Norman, Goldstein y Treadwell (33), en 1949, han encaminado su estudio a observar las variaciones del Colesterol libre y ésterificado en la Diabetes experimental por Aloxano. Estos autores han administrado a los conejos en experiencia, dosis fraccionadas de Aloxano, produciendo en todos los animales estado diabético estable, evitando por éste procedimiento su muerte a causa de los característicos efectos del Aloxano. Las convulsiones hipoglucémicas, posteriores a la ad-

ministración del Aloxano, fueron controladas con éxito con inyecciones de Glucosa, intraperitoneales y subcutáneas, a fin de prevenir el coma hipoglucémico durante las primeras 24 horas.

Conseguido el efecto deseado, hicieron las determinaciones de Colesterol libre y sus ésteres, observando que el aumento de, Colesterol total se realiza a expensas de la parte libre y que los ésteres se hallan en proporción normal. El aumento, pues, de la fracción libre fué paralelo a la de Colesterol total. Después la Diabetes asumió situación estable y administrando a los animales inyecciones diarias de Protamina-zinc-insulina, observó una disminución en el Colesterol total en especial de los ésteres, que normalmente constituyen 35 a 40 % del total.

TECNICAS PARA DETERMINAR COLESTEROL EN LA SANGRE

Son cuatro los procedimientos generales para dosar Colesterol:

- I. — Método titrimétrico.
- II. — Método nefelométrico.
- III. — Método gravimétrico.
- IV. — Método colorimétrico.

El método titrimétrico, consiste en precipitar en cantidad exactamente conocida la Digitonina, en separar el compuesto colesterín-digitonido, en tratar el exceso de Digitonina con Acido sulfúrico en caliente a fin de liberar las cuatro moléculas de exosa que contiene y en determinar, por último, después de neutralización y por método apropiado, las exosas puestas en libertad.

Este procedimiento además de ser largo no es exacto, no prestándose en absoluto, como dice Leonidas Corona (6) para determinaciones en la sangre.

El método nefelométrico, ha sido muy bien estudiado y adaptado a determinaciones en la sangre por Muhlbock, Kaufman y Wolff; según ellos es posible determinar por nefelometría el Colesterol libre y sus ésteres, con precisión satisfactoria, tanto en trabajos de orden clínico, cuanto de investigación.

El método gravimétrico se debe a Windaus, siendo procedimiento exacto por excelencia y fundado en que el Colesterol en solución alcohólica forma con la Digitonina (glucósido de la Digital) un compuesto de adición molécula a molécula, que es prácticamente insoluble, que puede separarse por filtración, lavarse, secar y pesar. El peso encontrado, multiplicado por el factor 0.2431 da el peso del Colesterol.

Del método colorímetro existen varias técnicas para dosaje del Colesterol, pudiendo citar las siguientes:

Técnica de Bloor (2).— Emplea sangre oxalatada, que se junta con mezcla alcohol-éter; después de evaporación, se disuelve el Colesterol en Cloroformo, haciéndose la determinación por colorimetría empleando la reacción de Lieberman-Bourchar y comparando con una solución standard de Colesterol.

Técnica de Myers y Wardel. — Extrae el Colesterol después de mezclar sangre y yeso o arena lavada, extrayendo continuamente con Cloroformo. El color verde producido en éste extracto clorofórmico, por el Anhídrido acético y el Acido sulfúrico, se compara con solución patrón de Colesterol en la que se ha hecho la misma reacción.

Técnica de Braier y Chohuela.— Emplean (5) sangre total, haciendo la extracción con Acetona a ebullición, luego evaporan; el residuo se disuelve en Cloroformo y se practica la reacción de Lieberman-Bourchar, comparando con la que produce una solución patrón de Colesterol en las mismas condiciones. Tiene más o menos la misma exactitud que la técnica de Myers y Wardel.

La técnica de Manuel Mata, de Matanzas, Cuba (26), la ha empleado en el Perú Julia Mercado Reyna (27).

Técnica de Scheftel. — Como es ésta la técnica que he empleado, la describiré detalladamente.

Fundamento.— Utiliza la reacción de Lieberman-Bourchar (con Acido sulfúrico y Anhídrido acético) con la que el Colesterol dá coloración verde. Este método dosa el Colesterol libre y sus ésteres, ventaja que tiene sobre el método gravimétrico, que dosa solamente Colesterol libre, teniendo que determinarse los ésteres previa saponificación.

Este método es exacto y rápido, emplea pequeña cantidad de disolvente y reactivos y, además, permite hacer determinaciones en serie.

Material. — Tubos de centrífuga graduados.

Vasos de bohemia pequeños.

Cocina eléctrica.

Centrífuga.

Fotocolorímetro.

Reactivos. — Alcohol-acetona (partes iguales).

Cloroformo anhidro.

Acido acético glacial.

Anhídrido acético.

Acido sulfúrico químicamente puro.

Solución stock de Colesterol. — Se preparó disolviendo 40 miligramos de Colesterol "Merck" en 250 cc. de Cloroformo anhidro.

1 cc. = 0.16 miligramos de Colesterol.

Preparación del standard. — Se tomó 1,2,3, y 4 cc. de la solución anterior en cuatro tubos de centrífuga, graduados,

completando cada uno de ellos hasta 5 cc. con Cloroformo, y después de añadir los reactivos indicados por la técnica de Scheffel y dejar en reposo 27 minutos se procedió a la lectura en el fotocolorímetro "Lumetron" 400, filtro 650.

Se aplicó la fórmula: Concentración

$$\frac{\text{Concentración}}{\text{Densidad}} = X$$

Sumando los resultados y dividiendo entre 4 se obtuvo el factor de calibración que es 0.0998. Para obtener los resultados en los ensayos efectuados se aplicó la siguiente fórmula:

$$\text{Concentración } X = \text{Factor (0.0998)} \times \text{Densidad } X \times \frac{100}{0.3}$$

que equivale a multiplicar la densidad del problema entre 33.2.

Modus operandi.— Se extraen 4 cc. de sangre, que se deja coagular; el suero se separa por centrifugación.

En un tugo de centrifuga, graduado, se deposita 4 cc. de la mezcla Alcohol-acetona, a la que se añade 0.5 cc. de suero sanguíneo; se agita con una bágueta, con la que se sumerge el tubo de agua hirviendo, agitando continuamente, hasta hacerlo hervir tres veces, evitando que se derrame. Se deja enfriar y se completa con Alcohol-acetona hasta 5 cc. lavando el agitador. Se centrifuga a moderada velocidad. Se decanta el líquido y de éste se toma 3 cc. que se colocan en un vaso de bohemía; éste vaso se coloca en una plancha eléctrica o sobre tela metálica, donde se calienta, cuidando que no carbonice y se evapora el Alcohol-acetona, quedando el Colesterol en el fondo del vaso. Al residuo se agrega 3 o 4 cc. de Cloroformo, evaporando en la plancha hasta más o menos la mitad; el líquido se pasa a un tubo de centrifuga graduado; la operación se repite 2 o 3 veces, con menos cantidades de Cloroformo hasta completar 5 cc. Se agrega a dicho tubo 1 cc. de Acido acético, 2 cc. de Anhídrido acético y 0.2 cc. de Acido sulfúrico, procurando mezclar bien después de cada adición de reactivo. Se coloca a la obscuridad 27 minutos y se procede a la lectura fotocolorimétrica; se convierte la transmisión en densidad y se aplica la fórmula enunciada anteriormente.

INVESTIGACIONES EXPERIMENTALES

Los animales que escogí para las experiencias, fueron conejos, ya que éstos animales se consiguen con facilidad, son mansos y resisten al Aloxano y se les maneja sin dificultad.

Los animales se mantuvieron con dieta corriente, consis-

tente en gran cantidad de verduras. El peso fluctuó entre 1 y 2 1/2 kilos.

La extracción de la sangre para determinar el Colesterol, se hizo en ayunas, utilizando la vena marginal de la oreja, aunque en algunos casos se extrajo del corazón.

El Aloxano se administró por vía endovenosa en solución acuosa.

Las determinaciones de Colesterol se hicieron 3, 6, 8, 24, 48 y 72 horas después de inyectar Aloxano.

Se usó para los dosajes el método colorimétrico, eligiendo la técnica de Schefftel, que es práctica y de gran sensibilidad.

Primero determiné la cifra de Colesterol normal en el suero de los conejos, encontrando que oscila entre 30 y 60 miligramos por ciento, existiendo en algunos conejos fluctuaciones reducidas en amplitud.

Las dosis de Aloxano administradas fueron las siguientes:

100	miligramos por kilo de peso a los conejos	1, 2 y 3.
130	" " " " " " "	4.
150	" " " " " " "	5 y 6.
225	" " " " " " "	7.
250	" " " " " " "	8.

Los conejos a los que se inyectó 100 miligramos por kilo de peso, ofrecieron variaciones bien marcadas del Colesterol.

Conejo No. 1 (macho) tuvo antes de la experiencia 37.62 mgrs. %. A las 3 horas disminuyó a 21.78; a las 6 hs. aumentó a 23.43; a las 24 hs. aumentó alcanzando 53.13. Murió a los tres días.

Conejo No. 2 (macho) tuvo antes de la experiencia 41.25 mgrs. % de Colesterol. A las 3 hs. alcanzó la cifra de 53.13 mgrs. %, a las 6 hs. 35.64 a las 48 hs. 36.63, a las 72 hs. 55.11, a los 15 días 23.43. El animal sobrevivió.

Conejo No. 3 (hembra) tuvo 23.43 mgrs. % de Colesterol inicial; a las 3 hs. que siguieron a la inyección de 100 miligramos de Aloxano 10.56, a las 6 hs. 18.48, a las 24 hs. 68.64. Murió a los 8 días.

En los conejos 1 y 3 se observó al principio hipocolesterolemia y luego hipercolesterolemia, más acentuada en el conejo 3.

El conejo No. 2 presentó primero hipercolesterolemia, seguida de colesterolemia inestable.

Conejo No. 4 (macho) se le inyectó 130 miligramos de Aloxano por kilo de peso. El Colesterol inicial fué de 61.71 mgrs. %, 1 hora después disminuyó a 57.42, llegando a las 3 horas a 27.62, a las 6hs. 88.44; a las 49 horas 70.95 y a las 72 hs. 64.02. Murió a los 15 días.

A los conejos 5 (macho) y 6 (hembra) se inyectó 150 miligramos de Aloxano por kilo.

Conejo No. 5 tuvo 53.13 mgrs. de Colesterol inicial; 2 horas después 41.91; 6 hs. 47.19, 24 hs. 75.57, 48 hs. 70.95 y 72 hs. 57.42. Murió a los 8 días de la experiencia.

Conejo No. 6 tuvo 64.02 mgrs. % de Colesterol inicial; 3 hs. después 47.19, a las 6 hs. 88.44. Murió a las 8 horas de la experiencia.

Conejo No. 7 se le administró 225 mgrs. de Aloxano, presentando el animal síntomas de hipoglucemia manifiesta, con fuertes convulsiones. El Colesterol inicial fué 37.62 mgrs. por 100. A las 3 horas había hipercolesterolemia manifiesta de 68.64, terminando en coma y muerte a las 5 horas de administrar Aloxano.

Conejo No. 8 (macho) se le administró 250 miligramos de Aloxano por kilo. El Colesterol inicial fué 35.64, 1 hora después alcanzó la cifra de 94.82. Al igual que el conejo anterior presentó violentas convulsiones, coma y muerte a los 85 minutos de la inyección.

Los animales que sobrevivieron algunos días a la experiencia, ofrecieron gran enflaquecimiento, considerable pérdida de peso, poco deseo para alimentarse, permanecían entumidos y antes de morir se pusieron rígidos, con las patas extendidas longitudinalmente y la cabeza hacia atrás.

He aquí los protocolos de las experiencias:

Conejo No. 1.

Peso: 1,000 gr. Macho.

Dosis Aloxano: 0.100 gr. por kilo.

Colesterol inicial:	37.62	mlgrs	%	Trasmisión:	77
3 horas despés	21.78	"	"	"	86.
6 horas	23.43	"	"	"	85.
24 horas	53.13	"	"	"	69.

Murió a los 3 días.

Conejo No. 2.

Peso: 1,900 gr. Macho.

Dosis Aloxano: 0.100 por kilo.

Colesterol inicial:	41.25	mlgrs	%	T:	75
3 hs. después	53.13	"	"	T:	69
6 hs.	35.64	"	"	T:	76
48 hs.	36.63	"	"	T:	77.5
72 hs.	55.11	"	"	T:	68
15 días	23.43	"	"	T:	85

Sobrevivió.

Conejo No. 3.

Peso: 2,250. Hembra.

Dosis Aloxano: 0.100 gr. por kilo.

Colesterol inicial: 23.43 mlgrs %

T: 85

3 hs. después 10.56 "

T: 92.5

6 hs. " 18.48 "

T: 88

24 hs. " 68.64 "

T: 60.5

Murió a los 8 días.

Conejo No' 4.

Peso: 1,150 gr. Macho.

Dosis de Aloxano: 130 gr. por kilo de peso.

Colesterol inicial: 61.71 mlgrs %

T: 65

1 hora después 57.42 "

T: 57

3 hs. " 37.62 "

T: 77

6 hs. " 88.44 "

T: 54

48 hs. " 70.95 "

T: 61

72 hs. " 64.02 "

T: 64

Murió a los 15 días de la experiencia.

Conejo No. 5.

Peso: 1,000 gr' Macho.

Dosis de Aloxano: 0.150 gr. por kilo de peso.

Colesterol inicial: 53.13 mlgrs %

T: 69

2 hs. " 41.91 "

T: 73

6 hs. " 47.19 "

T: 72

24 hs. " 75.57 "

T: 59

48 hs. " 70.95 "

T: 61

72 hs. " 57.42 "

T: 57

Murió a los 8 días de la experiencia.

Conejo No. 6.

Peso: 1,650 gr. por kilo.

Dosis Aloxano: 0.150 gr. por kilo.

Colesterol inicial: 64.02 mlgrs %

T: 64

3 Haras después 47.19 "

T: 72

6 hs. " 88.44 "

T: 54

Murió a las 8 horas.

Conejo No. 7.

Peso: 1,150 grms. Macho.

Dosis de Aloxano: 0.225 gr. por kilo.

Colesterol inicial: 37.62 mlgrs %

T: 77

3 hs. después 68.64 "

T: 60.5

Murió a las 5 horas.

Conejo No. 8.

Peso: 2,000 gr. Macho.

Dosis de Aloxano: 0.250 gr. por kilo.

Colesterol inicial: 35.64 mlgms %

1 hora después 94.82 "

Murió a los 85 minutos.

T: 77.5

T: 52

CONCLUSIONES

1. — La cifra normal de Colesterol en la sangre del conejo es de 30 a 60 mg. por ciento.

2. — En la Diabetes experimental del conejo se comprueba hipercolesterolemia.

3. — Se ha estudiado por primera vez en el Perú, la influencia del Aloxano sobre la colesterolemia del conejo.

4. — Las dosis de 100 miligramos de Aloxano por kilo de peso produce en los conejos variaciones del Colesterol, pudiendo comprobarse:

a). — Un corto período de hipocolesterolemia.

b). — Un período más o menos amplio de hipercolesterolemia.

c). — Un período de inestabilidad colesterolémica.

5. — Durante el curso de los experimentos los animales pierden peso paulatinamente, mostrando enflaquecimiento, que termina con la muerte.

6. — Dosis mayores de 200 miligramos por kilo de peso, producen convulsiones por hipoglucemia. La hipercolesterolemia es intensa y el animal muere en pocas horas.

BIBLIOGRAFIA

(1). — Angulo Bar Juan.— Bateria de Análisis para el diagnóstico, pronóstico y tratamiento de las hepatopatías.— "Revista de Patología".— Vol. 3.— Lima 1945.

(2).—Bloor W. R.— The determination of small amounts of lipid in blood plasma.— "Journal of Biological Chemistry".— Vol. 77.— Boston 1928.

(3). — Bloor W. R.— Guillelte E. M.— Fat metabolism in Diabetes.— "The Journal of Biological Chemistry".— Vol. 75.— Boston 1927.

(4). — Bodanski.— Bioquímica de la Enfermedad.— Pág. 280.— Barcelona 1943.

(5). — Braier y Chohuela.— Determinación del Colesterol sanguíneo.— "Revista de la Sociedad Argentina de Biología".— Vol. XV.— Pág. 45.— Buenos Aires 1939.

(6). — Corona L.— Química Normal y Patológica de la Sangre.— Pág. 1153.— Santiago de Chile 1948.

- (7). — Castro Mendoza y Jiménez Díaz.— Estudio sobre la Lipidemia.— “Revista Clínica Española”.— Vol. XV.— Pág. 251.— Madrid 1944.
- (8). — Castro Mendoza y Jiménez Díaz.— Estudio sobre la Lipidemia.— “Revista Clínica Española”.— Vol. XV.— Pág. 322.— Madrid 1944.
- (9). — Castro Mendoza y Jiménez Díaz.— Estudio sobre la Lipidemia.— “Revista Clínica Española”.— Vol. XV.— Pág. 505.— Madrid 1944.
- (10). — Deulofeu V. y Marenzi A.— Química Biológica.— Pág. 258.— Buenos Aires 1940.
- (11). — Dragstedt Lester R. Harms H. John Van Prohaska.— The relation of pancreatic juice to pancreatic diabetes.— “American Journal of Physiology”.— Vol. 117.— Pág. 160.— Baltimore 1936.
- (12). — Dragstedt L. R. Harms H. and Prohaska J. van.— The relation of pancreatic juice to the fatty infiltration and degeneration of liver in the depancreatized dog.— “American Journal of Physiology”.— Vol. 117.— Pág. 166.— Baltimore 1936.
- (13). — Dragstedt Lester R.— Lipocaic. New Pancreas hormone.— “North West Medicine”.— Febrero 1938.
- (14). — Dragstedt and Clark.— The significance of lipocaic in surgery.— “Annales of Surgery”. — Vol. 110. — Pág. 227. — Philadelphia 1939.
- (15). — Escudero Pedro.— Tratado de Diabetes.— Pág. 55.— Buenos Aires 1933.
- (16). — Escudero Pedro, Guillermo Schultz.— La lipemia de los diabéticos.— “Trabajos y publicaciones”.— Vol. II.— Buenos Aires 1938.
- (17). — Eyzaguirre Germán. — Contribución al estudio de la colesterolemia en el curso de la tuberculosis pulmonar.— “La Crónica Médica”.— Vol. 40.— Pág. 3.— Lima 1935.
- (18). — Gibbs G. E.— Lipid metabolism in experimental pancreatic diabetes.— “Endocrinology”.— Vol. 29. — Pág. 85. — Philadelphia 1948.
- (19). — Gibbs, Chaikoff, Montgomery.— Influence of ingestion of pancreatic juice upon liver fat in depancreatized dog maintained with insulin.— “Proceeding Experimental Biology and Medicine”. — Vol. 43. — Pág. 349.— New York 1940.
- (20). — Guzmán Barrón Alberto.— El síndrome humoral sanguíneo en la enfermedad de Carrión.— La Colesterolemia.— “Actualidad Médica Peruana”. — Lima 1930.
- (21). — Houssay B. A.— Fisiología Humana.— Págs. 559, 556, 614 y 520.— Buenos Aires 1945.
- (22). — Joslin.— Tratamiento de la Diabetes Sacarina.— Pág. 186.— Barcelona 1925.
- (23). — Kendall F. E., Meyer W. and, Lewis Victor.— “Proceeding Experimental Biology and Medicine”.— Vol. 60.— Pág. 190.— New York 1945.
- (24). — Kolmer J.— Métodos de Laboratorio Clínico.— Pág. 789.— Madrid 1943.
- (25). — Lenhartz.— Fisiología Química.— Pág. 50.— Barcelona 1946.
- (26). — Mata Manuel.— Método breve y algunas consideraciones sobre Colesterometría práctica.— “Medicina”.— Tomo XXX.— Pág. 291.— México 1950.

(27). — Mercado Reyna Julia. — Investigación de ácidos grasos y Colesterol sanguíneo por la técnica de Manuel Mata, de Cuba. — "La Crónica Médica". — Vol. 62. — Pág. 289. — Lima 1945.

(28). — Manrique Vitaliano. — El Colesterol y sus fracciones en algunas anemias. — "Segundo Congreso Peruano de Química". — Tomo II. — Pág. 310. — Lima 1943.

(29). — Pareja Bertha. — Influencia de los estrógenos sobre la Colesterolemia. — "La Crónica Médica". — Vol. 55. — Pág. 193. — Lima 1945.

(30). — Pons Muzzo Julio. — Observaciones sobre los ácidos grasos del plasma y la glucosa de la sangre total, en los sujetos con la enfermedad de Carrión y en perros infectados con Bartonella Canis. — Tesis. — Lima 1941.

(31). — Rodríguez Miñón y Grande Cobien. — Observaciones sobre la evolución de la Diabetes aloxánica. — "Revista Clínica Española". — Vol. XXXII. — Pág. 85. — Madrid 1949.

(32). — Scheftel A. G. — Determination total and free Cholesterol. — "Journal Laboratory and Clinical Medicine". — Vol. 29. — Pág. 875. — Saint Louis 1944.

(33). — Swell, Leon, Norman, Goldstein and Treadwell. — Changes in serum Cholesterol and ester Cholesterol in aloxan diabetes rabbits. — "Endocrinology". — Vol. 56. — Pág. 57. — Philadelphia 1949.

(34). — Villela Gilberto. — Bioquímica do sangue. — Pág. 392. — Rio de Janeiro 1941.

(35). — Zubirán Salvador. — Consideraciones sobre algunos aspectos del metabolismo de los lípidos en la Diabetes. El Lipocaico. — "Prensa Médica Mexicana". — Vol. 8. — Pág. 102. — México 1943.

Prensa médica

TOXICIDAD DEL DICUMAROL. REVISTA DE LA LITERATURA Y RELATO DE DOS CASOS.— J. S. Powers.— "Annals of Internal Medicine", pág. 146.—Chicago, Enero 1950

El uso de anticoagulantes ha recibido considerable impulso en los últimos años, para el tratamiento de las afecciones tromboembólicas, siendo el dicumarol una de las sustancias más corrientemente empleadas en ese terreno. Se describen dos casos de complicaciones hemorrágicas graves (uno de ellos fatal) en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, y atribuyen aquéllas a una insuficiencia del hígado en su función protrombinogénica, a una menor capacidad de filtración renal del dicumarol con acumulación de esta sustancia en el organismo, y finalmente, a una combinación de los dos mecanismos citados. Se aconseja ser extremadamente prudente en los pacientes con insuficiencia congestiva crónica del corazón tratados con dicumarol, ante la posible aparición de graves accidentes hemorrágicos.

Hepadrenol

"Tonex"

COMPOSICION QUIMICA

Peptona White	10.00 gr.
Sal de Carlsbad	34.00 "
Lactosa	100.00 "

INDICACIONES

Medicación colerética y colecistoquinética, combinada para provocar el drenaje de las vías biliares, en ictericia catarral, colangitis infecciosa, hídropsia de la vesícula biliar, arenillas, cálculos, urticaria, jaqueca, elevación térmica post prandial, estreñimiento, etc.

DOSIS

1 a 3 cucharaditas, media hora antes del desayuno, en un vaso de agua tibia.

LABORATORIOS
TONEX

REY BASADRE 385.
MAGDALENA DEL MAR.
LIMA - PERU