

# 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 68.—Núm. 1062

Diciembre 1951

## SUMARIO

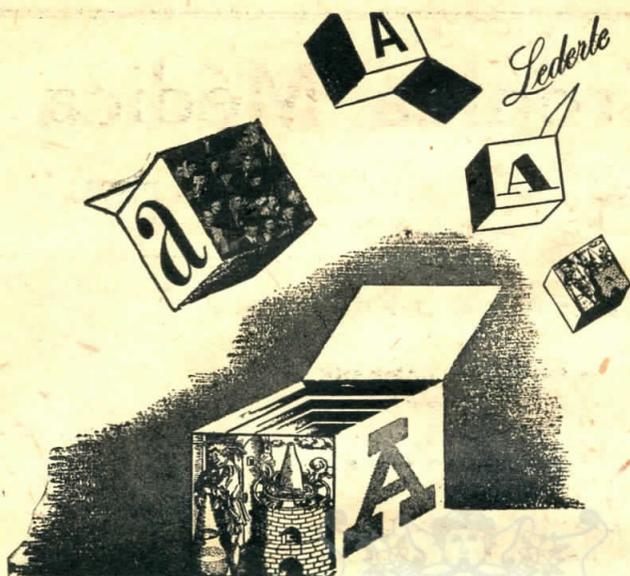
### NUMERO MONOGRAFICO

La reacción de MacLagan de enturbiamiento del suero sanguíneo por timol, por la Q. F. Srta. Aurora Pérez Rodríguez.

Origen de la reacción de MacLagan, pág. . . . .	186
Técnica de la reacción de MacLagan, pág. . . . .	190
Investigación de la reacción de MacLagan en hepatopatías, pág. . . . .	194
Reacción de MacLagan en enfermedades no hepáticas, pág. . . . .	201
Investigaciones personales, pág. . . . .	203
Mecanismo de la reacción, pág. . . . .	203
Conclusiones, pág. . . . .	213

Indice de materias.

Indice de autores.



Concentraciones  
efectivas con  
dosis menores

CLORHIDRATO DE

# Aureomicina

CRISTALINA

**El** radio de acción terapéutica eficaz de la aureomicina no ha sido sobrepasado por ningún otro agente antibacterico que se pueda emplear clinicamente con seguridad.

La aureomicina se absorbe tan rápida y completamente que no es necesario mandar dosis iniciales elevadas. Por lo general basta una dosis máxima de 25mg diarios por kilo de peso corporal para lograr con prontitud y mantener niveles sanguíneos pronosticables y constantes.

Lo reducido de la dosis de aureomicina que es menester para producir concentraciones en los tejidos, la hace más económica de usar que otros antibióticos similares.

La aureomicina es bien tolerada sea cual fuese la edad del paciente.

**La aureomicina se prepara en las siguientes formas terapéuticas:** cápsulas, glaci nes\* (trociscos), intravenosa, pasta y conos dentales, polvo S. Ch.\* (dispersivo, saboreado con chocolate), solución oftálmica y ótica, trociscos, unguento oftálmico y tópico.

**LEDERLE LABORATORIES DIVISION**

Cyanamid INTER-AMERICAN Corporation

\*Marca de  
fábrica

40 West 49th Street, New York 20, N. Y.



Distribuidores

**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

## La reacción de MacLagan de enturbiamiento del suero sanguíneo por timol

Por la Q. F. Srta. AURORA PEREZ RODRIGUEZ

Entre las muchas reacciones que se han propuesto para ayudar a formular el diagnóstico etiogénico de las enfermedades hepato biliares, la del enturbiamiento del suero sanguíneo por Timol, descubierta por MacLagan, en 1944, ha originado múltiples investigaciones. Se ha demostrado por estos estudios, que favorece la discriminación de los factores causales de las hepatopatías y que tiene alcances pronósticos, contribuyendo grandemente a la más adecuada farmacoterapia. Además, en razón de la sencillez de su técnica y de la precisión de sus resultados, puede efectuarse en cualquier laboratorio, siendo este uno de los motivos para que se divulgue su conocimiento.

Este trabajo consta de las siguientes partes: En la primera, estudio el origen de la reacción de MacLagan, relatando como se la descubrió y porqué el Timol fué seleccionado entre otros fenoles como el más conveniente; en la segunda, expongo la técnica de la reacción, incluyendo preparación del reactivo, condiciones de pH, calidad de los reactivos, modificaciones que introdujeron Shank y Hoagland y Ducci y cuantificación para sueros normales; en la tercera parte relato los resultados obtenidos con la reacción de MacLagan en hepatopatías, mencionando los trabajos de diversos investigadores peruanos y extranjeros para diferenciar las ictericias y las lesiones parenquimatosas del hígado, comparando los resultados obtenidos con reacciones similares; en la cuarta parte, cito las investigaciones con la reacción de MacLagan en enfermos no hepáticos, tanto en nuestro país, como en el extranjero; en la quinta, refiero las investigaciones personales efectuadas en el suero de 120 personas de sexo femenino, de las que 23 eran aparentemente sanas y 97 con afecciones diversas; en la sexta parte expongo los diversos mecanismos que se han propuesto para explicar la reacción, señalando el papel atribuido a las globulinas séricas y

ios lípidos; por último, a manera de resumen, formulo las conclusiones que fluyen del estudio, indicando, enseguida, la bibliografía consultada.

Dejo constancia que el tema me lo sugirió el Catedrático de Farmacología Carlos A. Bambarén, quien atento a los progresos científicos, trata que la Facultad de Farmacia de la Universidad de Lima penetre en los estudios de Bioquímica moderna, que son, no hay duda, firme sustentáculo de la Farmacología y expreso que lo llevó a cabo por la generosa acogida que me dispensó el Dr. Ernesto Delgado Febres, jefe del Laboratorio del Pabellón N° 1 del Hospital "Arzobispo Loayza". Presento al insigne maestro Bambarén y al distinguido laboratorista Delgado Febres, mi sincera gratitud; al primero por la copiosa bibliografía que puso a mi disposición y al segundo por sus consejos invalorable.

#### ORIGEN DE LA REACCION DE MACLAGAN

Para diferenciar los distintos procesos morbosos con ictericia, se emplean reacciones serológicas que ayudan en el diagnóstico; estas reacciones llamadas de floculación, utilizan reactivos de naturaleza coloidal que debido a cambios cualitativos o cuantitativos de los componentes del suero sanguíneo, floculan o provocan la floculación de los componentes menos estables del suero.

Las reacciones que más corrientemente se usan son las de Takata, Hanger y oro coloidal (4). Fué durante el estudio de esta última, que MacLagan en noviembre de 1944 descubrió la reacción que lleva su nombre, mientras trabajaba en el "Slaines County Hospital" de Middlsex, Inglaterra, y buscaba sustancias químicas para mantener el pH y evitar el desarrollo de hongos en el reactivo de oro coloidal.

Usando Veronal, como tampón y Timol como antiséptico, observó que la sola asociación Timol-Veronal, producía enturbiamiento en algunos sueros, que daban reacciones positivas con el oro coloidal. Este descubrimiento casual dió origen a la reacción que MacLagan llamó de "enturbiamiento al Timol". Estudiando enseguida, la posibilidad de que otros fenoles actuaran en la misma forma, halló que la producían derivados de sustitución, excepto los que llevan un grupo carboxilo (Acido salicílico) o la función fenol bloqueada, como el Fenil-fosfato.

Comprobó que el OH fenólico era necesario para producir la reacción, que los cresoles actúan de igual manera, pero en menor grado y que hay relación entre el peso molecular, la solubilidad y el poder floculante de los fenoles. El Timol resultó el más apropiado para la reacción, por tener menor tendencia a dar reacciones positivas con sueros de pacientes con

ictericia obstructiva, así como el mejor para distinguir los sueros normales de los enfermos con hepatitis.

El estudio de la reacción de MacLagan despertó interés entre los investigadores de los países anglo-sajones; así, Shank y Hoagland y Ducci modifican el método de medir el grado de enturbiamiento; Stillerman (75), Ley, Lewis y Davidson (49). Mann (55), Maizels (54), Rabson (70), Havens (36), Klatskin y Rappaport (41), Dodds (19), Mc. Cord (12), Mateer (59), introduce una modificación en el pH original del reactivo indicado por MacLagan; Kunkel y Hoagland (44) y Watson y Rappaport (81), estudian comparativamente la reacción con la de cefalina-colesterol; Kibrik, Love (47), Ostrum (68) y Dreyfus (29) comparan los resultados con los de la determinación de la relación albúmina-globulina, la dilución en alcohol, la retención de sulfobromoftaleína y la dilución en agua bidestilada, respectivamente. Cohen y Tompson (15), Recant, Chargaff y Hanger (71) estudian el mecanismo de la reacción.

En otros países el interés por la reacción de MacLagan ha sido menor; los investigadores franceses en general no le encuentran ventaja sobre sus similares, estos son Vicent Segonzac (78-79), Besancon (6), Varay y Costil (77), Bernard y Paget (5) y Vachon (76).

En Italia, Marfori (46), estudia comparativamente el test de MacLagan con el de Hanger, así como el análisis conjunto del enturbiamiento y de floculación al Timol; Bonzini (10) y de Nicola (65) la investigan en grupos de enfermedades diversas.

En Chile, Ducci (20-21-25-26-27), Ducci y Roesman (22-23) la emplean para diferenciar ictericias y formular el diagnóstico final del tipo de ictericia correspondiente al cuadro morboso.

En el Brasil, Pereira, Souza y Soares (68), Fraga y Granato (28b) y Lopez (46 b y c) investigaron la reacción de MacLagan en sujetos aparentemente sanos y en hepatópatas (80), Villela y Melo, realizan experiencias con la reacción, en intoxicaciones producidas experimentalmente en animales.

En México, Leonel Fierro del Río, Delfina Arrieta y Florencia Cano (31) y Hernández de la Portilla y Jesús Villalobos (37), estudian la reacción en diversos padecimientos del hígado.

En Argentina, Cuba y Uruguay la reacción no ha despertado interés, utilizándose en diversas investigaciones las reacciones similares de Hanger, Oro Coloidal, y retención de sulfobromoftaleína.

En el Perú, Juan Angulo Bar (3), presentó un interesante trabajo en el Tercer Congreso Peruano de Química, Manuel Delgado Arenas (17), en 1948, estudió la bilirrubinemia y el enturbiamiento del Timol en la insuficiencia cardiaca y Rodolfo Lozano Ríos en 1949 (48-49-50) estudió algunas pruebas

de la función hepática en recién nacidos, en enfermas aparentemente sanas y en neumoconiosis.

#### TECNICA DE LA REACCION DE MACLAGAN

La reacción se basa en la medida del enturbiamiento producido por la adición del reactivo timol-veronal-veronal sódico. El procedimiento, la preparación del reactivo y la medida del grado de enturbiamiento se efectúan de la manera siguiente:

a) — **Procedimiento.** — MacLagan (53) indica agregar en un tubo seco a un volumen de suero, 60 volúmenes del tampón timol-veronal-veronal sódico, dejar en reposo media hora al cabo de la cual se mide el grado de enturbiamiento.

Según este mismo autor, los sueros deben tomarse en ayunas para evitar la lipemia; con él están de acuerdo la mayor parte de autores; sin embargo, Mateer (59) extrae las muestras de sangre de un grupo de enfermos 1 a 2 horas después del desayuno y almuerzo y no obtiene falsos resultados, deduce que no es indispensable que el enfermo se encuentre en ayunas.

Los sueros inactivados, no pueden ser empleados para efectuar la reacción de enturbiamiento al Timol, ya que ésta se anula en parte por calentamiento a 56° por 30 minutos (53).

Mc.Cord (12) encuentra que esta anulación parcial es muy pequeña y carece de importancia en cifras de 8, y 9.2 unidades, pero sí es de valor en cuanto a encontrar el límite de 4 unidades para cifras normales.

h) — **Preparación del reactivo.** — Tampón de Timol, pH 7.8 fuerza iónica 1.03.

A 1.38 gr. de Veronal añadir 1.03 gr. de Veronal sódico y aproximadamente 3 gr. de Timol en cristales reducidos a polvo, cuentar con 500 cc. de agua destilada en un Erlenmeyer de 1 lt. de capacidad, hasta temperatura próxima a la ebullición; agitar enérgicamente y dejar enfriar a la temperatura de 20 a 25° C.

Al líquido que se ha vuelto turbio, añadir una pequeña cantidad de polvo de cristales de Timol, 0.20 gr. aproximadamente; se agita por sacudimiento para evitar la sobresaturación y se deja reposar a la temperatura ambiente por espacio de 24 horas, al cabo de las cuales, la solución aclara; en el fondo se han depositado los cristales de Timol; se agita enérgicamente y se filtra.

No se puede simplificar la técnica pesando una cantidad exacta de Timol, porque al calentar, se produce una cierta interreacción entre el Timol y el Veronal, probablemente una esterificación, debiendo existir siempre un exceso de Timol para asegurar la saturación.

La solubilidad del Timol se reduce grandemente bajo 20°C., por lo que el reactivo, en épocas de frío, debe guardarse en lugar temperado.

El pH final encontrado según MacLagan es 7.8; usó para determinarlo el vaso electrodo de Marconi a la temperatura de 20°C. tomando el ftalato de ácido de potasio como una referencia con valor de 4.0; probablemente debido a las diferencias de temperatura, impureza de los reactivos o según la clase de sustancia empleada como referencia para la standarización del pH, es que otros autores encuentran un pH distinto; así, Wolwiler (51) dice que es de 7.6 y Briton (9) de 7.92.

No es conveniente llevar el pH a 7.8, si es que no se lo ha encontrado así al final de la preparación del reactivo, pues, la adición de sustancias, modificará la fuerza iónica de la solución, por lo que es preferible tener cuidado en la elección y pureza de los reactivos.

La disminución del pH a 7.55 ha sido indicado por Neefe (63) y Mateer (59), como más sensible y apropiada en la investigación de cierto tipo de enfermedades hepáticas (cirrosis y lesión hepática subclínica, hepatitis aparentemente curada).

Un pH inferior a éste no es conveniente en ningún caso, pues a medida que el pH disminuye, el reactivo es más sensible, pero igualmente inespecífico.

La diferente alcalinidad del Veronal sódico es una de las causas de la variabilidad del pH encontrado al final de la preparación del reactivo.

416 mg. de Veronal sódico deben ser exactamente neutralizados por 20 cc. de HCl 0.1/N. usando metil-naranja como indicador, a la temperatura de 19° C.  $\pm$  1° C.

Cuando se trata de efectuar trabajos de investigación con este reactivo y debe preparársele varias veces, es necesario usar el Veronal sódico de una misma marca y lote, pues es corriente encontrar variaciones de alcalinidad aún entre diferentes lotes de la misma fábrica.

Es importante tener en cuenta la pureza del Timol; Ducci (27), realizó ensayos con dos marcas de Timol en cristales Fritsche hermanos Inc. (New York) y Merk (Darmstadt) y encontró que los primeros daban resultados de enturbiamiento más bajo en 1, 2 y hasta 3 unidades en los mismos sueros, según se vé en el cuadro que sigue:

## RESULTADOS OBTENIDOS CON DISTINTAS MARCAS DE TIMOL

Suero	Fritzsche Hnos. Inc.	Merk
	(New York)	(Darmstadt)
	Unidades	Unidades
1	6.6	7.6
2	11.06	14.18
3	1.6	1.9
4	10.44	15.18
5	10.8	12.56
6	3.1	4.3
7	5.1	5.6
8	11.3	14.56

Las unidades en que se expresa el enturbiamiento con el reactivo Timol, son arbitrarias, pudiendo definírselas como el enturbiamiento producido por la adición de suero normal en Clóruo de sodio al 0.85 %, conteniendo 10 mg. de proteína por 100 cc.

c) — **Medida del grado de enturbiamiento.** — Puede hacerse de dos modos: 1º por apreciación visual; y 2º mediante instrumentos.

1º — La apreciación visual se hace por comparación frente a soluciones tipos de enturbiamiento (patrones), en un comparador con línea negra sobre fondo blanco.

Los patrones se preparan de acuerdo al método de Kingsbury (41) preconizado para el dosaje de albúmina en la orina, de la manera siguiente:

Obtención de gelatina clarificada. — Disolver 65 gr. de gelatina pura en 500 cc. de agua a 90 ° C. más o menos, añadir una clara de huevo en suspensión en el doble de su volumen de agua, agitar enérgicamente; calentar al B. M. hirviendo por una hora sin dejar de agitar; se filtra en caliente a través de papel poroso. El filtrado es un líquido de color amarillento que se debe mantener a 50° C.

Preparación de Formazina. — Añadir 25 cc. de solución de sulfato de hidrazina al 1 % a 25 cc. de solución acuosa al 10 % de hexametilentetramina; mezclar, dejar en frasco tapado a la temperatura ambiente por 15 horas. El precipitado formado se agita suavemente hasta que se disperse en el líquido, quedando el todo homogéneo.

Preparación de los patrones. — Tomar 10 cc. de formazina y completar a 100 cc. con gelatina clarificada a la que se agrega 0.3 cc. de Formol al 40 % como estabilizador. Esta solución es igual a 15 unidades de enturbiamiento; a partir de

ésta se preparan por dilución los otros patrones, de acuerdo a lo siguiente:

Formazina-gelatina	Gelatina	Unidades
0.4 cc	5.6 cc	1
0.6 "	5.2 "	2
1.2 "	4.8 "	3
1.6 "	4.4 "	4
2.0 "	4.0 "	5
2.4 "	3.6 "	6
2.8 "	3.2 "	7
3.2 "	2.8 "	8
3.6 "	2.4 "	9
4.0 "	2.0 "	10
4.4 "	1.6 "	11
4.8 "	1.2 "	12
5.2 "	0.8 "	13
5.6 "	0.4 "	14
6.0 "	0.0 "	15

La gelatina usada para las diluciones debe contener formal en igual proporción.

La coloración del suero puede inducir a errores, que se evitan mediante un blanco preparado con un volumen de suero y 60 de suero fisiológico, que se coloca en el comparador detrás del patrón.

MacLagan recomienda controlar los patrones mediante diluciones de suero de contenido proteico conocido (determinada por el método de Kjeldhal), usando un volumen de suero y tres de ácido sulfosalicílico al 3 %.

Los patrones pueden adquirirse ya preparados en el comercio, pues, son exportados por Messrs Gallenkamp and Co. London; deben controlarse antes de usarlos.

Este método tiene la ventaja de no necesitar de costosos aparatos, pudiendo realizarse en cualquier laboratorio; en cambio, adolece de todas las imperfecciones de los métodos de apreciación visual.

2º— Shank y Hoagland, adaptaron la técnica anterior al fotocolorímetro; para calibrar el aparato usaron primero diluciones de albúmina en suero fisiológico, pero tanto la albúmina de huevo desnaturalizada con sulfato de sodio (74), como la albúmina humana y de bovino, determinadas en el suero por la técnica de Kjeldhal, daban curvas variables, inadecuadas.

Shank y Hoagland adoptaron para la calibración los standards de Wadsworth (82) que son suspensiones de sulfato de

bario. Usaron el fotocolorímetro de Coleman con longitud de onda de 650  $\mu$ , pues a esta longitud la apreciación del enturbiamiento está libre de las posibles interferencias de hemoglobina y bilirrubina, que pueden encontrarse en el suero provenientes la primera de hemólisis y la segunda de ciertos enfermos.

Compararon la absorción de una solución de bilirrubina a 14 mg. %, la sangre hemolizada en dilución al 1: 250 y el de un enturbiamiento de 15 unidades, hallando que la absorción de las dos sustancias es nula; además la proporción de bilirrubina ensayada no se encuentra en la práctica, ya que se trabaja con diluciones de suero 1:60 y que la sangre hemolizada debe ser rechazada para efectuar la reacción de MacLagan, pues las proteínas de los glóbulos rojos falsearían los resultados (61).

La bilirrubina a la concentración ensayada, absorbe una ínfima cantidad de luz que se desprecia en los resultados.

Los reactivos usados son los siguientes:

Solución de Cloruro de bario 0.0962/N.

Solución de Acido Sulfúrico 0.2/N.

Técnica.— Se preparan los enturbiamientos standard midiendo 3 cc. de 0.0962/N solución de cloruro de bario, a los que se añade cantidad suficiente de ácido sulfúrico 0.2/N en una fiola de 100 cc. hasta el aforo.

10 unidades de enturbiamiento se obtienen por la adición de 1.65 cc. de  $\text{SO}_4\text{H}_2$  0.2/N a 1.35 cc. de la suspensión anterior; para 20 unidades, medir 0.3 cc. de  $\text{SO}_4\text{H}_2$  0.2/N y 2.7 cc. de suspensión de sulfato de bario.

Las observaciones se hacen a 21° C. en tubos de 10x75 mm.; a esa temperatura afirman Shank y Hoagland que el tamaño de las partículas del precipitado son adecuadas para resultados estables. Los tubos deben agitarse antes de observarlos en el espectrofotómetro, que previamente se lleva a 100 x 100 de trasmisión, con agua destilada. Se encuentra una línea recta en el papel semilogarítmico, resultante de la relación entre las densidades ópticas y las variadas concentraciones de Sulfato de bario ensayadas.

Ducci encuentra que este método no es aplicable sin errores, ya que las partículas de las suspensiones de Sulfato de bario no son del mismo tamaño aún a condiciones iguales de temperatura y trabajando con sulfatos de la misma marca, y que por lo tanto no darán constantes densidades ópticas.

Modificación de Ducci.— Ducci (27) usó para la calibración soluciones de Sulfato de cobre, empleando el fotocolorímetro de Evelyn y siguiendo la técnica indicada a continuación:

Preparar solución de Sulfato de cobre ( $\text{SO}_4\text{Cu} \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ ) al 5 %, filtrar si fuera necesario, medir 2 cc. de esta solución y añadir 8.5 cc. de agua destilada en un tubo de Evelyn; de esta

solución se miden 3 y 1.5 cc. en otros dos tubos, agregando agua destilada hasta completar 6 cc.

Las diluciones de Sulfato de cobre para la calibración, dan las unidades de enturbiamiento siguientes:

Sol. Sulf. de cobre	Agua Dest.	Uni. G.	Uni. MacLagan
6 cc.	—	54'	20
3 cc.	3. cc.	73'	10
1.5 cc.	4.5 cc.	85'	5

La lectura del primer tubo corresponde a un enturbiamiento standard de 20 unidades; de 10 y 5 unidades los tubos segundo y tercero, respectivamente.

Se pasan las cifras a papel semilogarítmico y se encuentra una línea recta relacionando las lecturas a 660 mu. y las unidades de Timol.

El filtro usado es el de 660 mu, rojo, se trabaja a "bright light" y apertura para 6cc. La intensificación del color azul del sulfato de cobre es estable; no depende de la marca, temperatura o del tiempo transcurrido entre la preparación de la solución y la lectura del fotocolorimétero.

Ducci hizo un ensayo con Sulfato de cobre de diversos orígenes: Barker, Schering Kalbaum, Merk, obteniendo idénticos resultados con todos.

Leonel Fierro del Río (31), para obtener la curva patrón, pesa 0.03788 gr. de Sulfato de cobre en polvo (Barker), que contiene 0.03685 gr. de sal pura y lleva a 100 cc. con agua destilada en una fiola aförada; éste es el patrón de 25 unidades a partir de la cual prepara patrones menores tomando 5, 10, 15 y 20 cc. y completando a 25 cc. con agua destilada; estas soluciones corresponden a 5, 10, 15 y 20 unidades, respectivamente. Efectúa las observaciones fotocolorimétricas a 720 mu. por ser la absorción de la hemoglobina y bilirrubina menor que con luz a 660 mu.

d) — **Cifras normales.** — La mayor parte de autores están de acuerdo en que un enturbiamiento mayor de 5 unidades, es enturbiamiento anormal. A continuación se expresan las cifras encontrados por investigadores extranjeros y peruanos:

MacLagan (52) . . . . .	de 0 a 4	unidades
Shank y Hoagland (74) . . . . .	de 0 a 4.7	"
Dodds (19) . . . . .	de 1 a 5	"
Mc. Cord (12) . . . . .	de 1 a 4	"
Ley y cols. (46) . . . . .	de 1 a 5	"
Watson y cols. (81) . . . . .	de 0 a 4.7	"
Besancon y cols. (6) . . . . .	de 0.6 a 3	"



tetracloruro de carbono o sustancias biológicas, como la trasfusión de sangre incompatible.

La reacción de enturbamiento con Timol es frecuentemente positiva en este tipo de ictericias.

Las ictericias posthepáticas u obstructivas, que se producen por obstrucción completa o incompleta de los conductos biliares, pueden ocasionarlas:

a) — Taponamiento calculoso de los conductos biliares (Colelitiasis) exudado inflamatorio (Colangitis), parásitos (Ascaris) o neoplasias (Tumores de los conductos biliares).

b) — Estrechamiento de los conductos biliares causado por cicatrización (Colangitis crónica), malformaciones (Estenosis congénita), neoplasmas (Tumores que invaden los conductos).

c) — Compresión de los conductos biliares a causa de tumores inflamatorios del hígado, tumores parasitarios, vasculares, aneurismas de la arteria hepática, neoplasias (Tumores del páncreas y de la vesícula biliar (7).

En las ictericias posthepáticas es con frecuencia negativa la reacción de enturbamiento al Timol, sobre todo en los primeros días de su evolución, en que el funcionamiento hepático es satisfactorio. Si persiste la obstrucción, se produce lesión parenquimatosa del hígado correlativa, con reacción positiva.

La reacción es por lo tanto auxiliar efectivo en el diagnóstico, dentro de los primeros días de la aparición de la ictericia (7).

En el cuadro que sigue se expone los resultados encontrados por diferentes autores con la prueba de enturbamiento al Timol en las ictericias:

Autor	Ictericias hepáticas.			Icteric. posthepáticas		
Alessandri (22)	168	152	90.4	35	12	35.2
Mæclaglan (52)	166	137	82.6	39	3	7.6
Mann (55)	19	19	100.	49	7	14.2
Ducci (23)	361	221	61.2	123	24	19.5
Mac Cord (12)	134	125	91.0	39	2	4.7
Bernard (5)	—	—	—	18	0	0.0
Bronzini (13)	68	61	89.6	9	0	0.0
Vachon (76)	68	26	86.6	21	1	4.7
Stillerman (75)	36	34	94.5	12	5	41.6
Märner (57)	87	80	91.9	20	2	10.0
Dodds (19)	27	25	95.1	4	0	0.0
Fierro del Río (31)	—	—	—	8	0	0.0

En este cuadro se ha considerado como positiva una lectura mayor de 4 unidades. Ducci (23), sin embargo, afirma que



el límite de 89 unidades es el que presta utilidad en el diagnóstico diferencial de las ictericias.

Los 134 casos de ictericias hepáticas indicados por Mc. Cord son ictericias por hepatitis infecciosa; este mismo autor estudia, además, 32 casos de ictericias postarsenicales, encontrando para éstos sólo 47 % de casos positivos al Timol.

Besancon y cols. (6) en el curso de sus investigaciones, encuentran dos casos de ictericia de diagnóstico difícil, efectuando la reacción de enturbiamiento al Timol, utilizando filtros de densidad óptica de 57 y 19 en el fotómetro de Vernes; los diagnósticos de hepatitis icterígena y obstrucción de las vías biliares, respectivamente, tuvieron comprobación anatómica e primero y operatorio el otro.

En 68 casos de ictericia por hepatopatías, estudiados por Bronzini (10), comprueba que es mayor el porcentaje de reacciones positivas en la fase benigna que en la aguda (89.6 % y 78.5 % respectivamente).

Los casos de ictericia obstructiva indicados por Vachon y Berthier (76) fueron por litiasis biliar coledociana, 2 casos; cáncer del páncreas o de las vías biliares, 8 casos; estenosis coledociana inflamatoria, 1 caso, obstáculos en las vías biliares, 4 casos; en los 8 de litiasis del colédoco la reacción fué normal, lo mismo en los de cáncer y estenosis del colédoco; de los cuatro últimos la reacción fué negativa sólo en tres.

Stillerman (75) encuentra un promedio de 17 unidades en 5 de los 12 casos de ictericia obstructiva, 4 de éstos presentaban una colangitis asociada a la obstrucción; en el quinto caso la colangitis no pudo comprobarse.

Los 49 casos estudiados por Mann (55) de ictericias obstructivas por cálculos, estenosis del colédoco y neoplasia, dan enturbiamiento de 0 a 2 unidades; sólo en uno el enturbiamiento fué de 10 unidades.

Los casos citados por Leonel Fierro del Río (31) son de ictericia obstructiva no complicada, 14 de ictericia de larga duración en los que se halla evidente complicación hepática, encontrando cifras normales sólo en 5 casos.

La comparación de los resultados obtenidos por diversos investigadores prueba evidentemente que la reacción de MacLagan es útil en el diagnóstico diferencial de las ictericias. El porcentaje de reacciones positivas encontradas en las ictericias hepáticas es considerable, siendo el menor de 61.2 % dado por Ducci en 361 casos. La reacción es por lo tanto frecuentemente positiva en estos casos.

En las ictericias obstructivas hay un pequeño porcentaje de reacciones positivas, pudiendo ser casos de ictericias prolongadas o asociadas a una infección que trae consigo enturbiamiento positivo. En estos casos es necesario asociar otras reacciones de funcionamiento hepático, para una mayor evidencia de diagnóstico acertado.

La valuación de fosfatasa sanguíneas y de colesterolemia, asociadas a la reacción de MacLagan, ha permitido el diagnóstico precoz del tipo de una ictericia (23-51).

Puede afirmarse que un enturbiamiento intenso del suero sanguíneo con Timol, disminución de Colesterol y aumento de fosfatasa alcalinas del suero, indican que la ictericia es de origen hepático.

Se afirma que existe una relación entre los índices de Timol y Colesterol, aunque el primero aumenta antes de que se produzca el descenso en la cantidad del segundo y a su vez es el último en volver a la normalidad; sin embargo, Mc. Cord no encuentra relación entre el Colesterol y la intensidad del enturbiamiento con Timol (12).

En algunos casos, aunque Colesterol y Fosfatasa se encuentran dentro de los límites normales, la reacción de MacLagan intensa, suele, a veces, indicar el origen hepatocelular de la ictericia. Un índice de Colesterol y Timol normales, acompañado con aumento de Fosfatasa alcalinas en el suero, indica con frecuencia ictericia de origen extrahepático.

En período avanzado de este tipo de ictericia, el índice de Timol aumenta, disminuyendo el Colesterol sanguíneo, adquiriendo así, las características de ictericia hepatocelular (5).

**Comparación de la reacción de enturbiamiento al Timol con otras similares, para diferenciar ictericias.** — La reacción de MacLagan se ha comparado en sus resultados con otras, para formular el diagnóstico diferencial de las ictericias, tales como la de Takata (1). Weltman (28) y Gross, (24), que se hallaron sin valor práctico. La prueba por dilución con agua b:destilada la considera Dreyfus (29), como análoga a la del Timol, pero Cabello y cols (11), la encuentran difícil de valorar, e inconstantemente para ella con la de MacLagan.

La reacción con Cadmio según Ducci (21) no presta ninguna ayuda en el diagnóstico diferencial de las ictericias, pese a la importancia que Wurhmann y Wunderly (83) le atribuyen.

La determinación de la relación albúmina-globulina por fraccionamiento con alcohol metílico es prueba que dá, según Kilbrick (40), magníficos resultados, pero carece de la sencillez técnica de MacLagan.

La reacción con el Zinc de Kunkel (45), ha demostrado ser útil solamente en la apreciación de las gamma globulinas del suero; es imposible aplicarla en la diferenciación del tipo de ictericia.

Ostrum (68) juzga interesante la prueba de retención de sulfobromoftaleína, pero ofrece dificultades para las determinaciones seriadas y de rápida respuesta.

La reacción del oro coloidal con la modificación de MacLagan es de resultados tan satisfactorios como los del Timol, pero las dificultades de preparación del reactivo y su precio costoso, hacen que no pueda aplicarse en cualquier laboratorio.

En lo que respecta al test de Hanger, hay discrepancias en la comparación de los resultados efectuados por algunos autores. Así, se le encontró frecuentemente positivo en ictericias obstructivas, según Hanger (35) y Phole (69) y en sueros de individuos normales según lo afirma Mateer (58), influenciando los resultados el grado de madurez de la cefalina y la cantidad de luz a la que el reactivo se expone (66-62). Al contrario, para otros es de mejor resultado en la investigación de ictericias obstructivas. Stillerman afirma que la reacción de Hanger es más efectiva, ya que dió resultados negativos en los 4 casos de ictericias posthepáticas asociadas o colangitis, en los mismos en los que la prueba de MacLagan dió resultado positivo. Bernard (6) afirma que la prueba de Hanger es más sensible que la del Timol y a su vez menos fiel.

Las reacciones con cefalina-colesterol y Timol, son de mecanismo diferente e imposible de reemplazar recíprocamente, ya que en los procesos crónicos el Timol es de mayor utilidad, y en los agudos la Cefalina-Colesterol es de mayor aplicación (43-64). Para diferenciar el tipo de ictericia, la reacción de MacLagan es el test insustituible por su sencillez y rápidas respuestas concordantes con el diagnóstico.

**Determinación de la magnitud de lesión del parénquima hepático.**— La reacción de MacLagan, sin ser prueba de funcionamiento hepático, pues es positiva en muchas enfermedades en las que este órgano se encuentra perfectamente normal, es evidente que indica el grado de lesión del parénquima hepático, en relación con la intensidad de las lesiones que modifican el metabolismo proteico, que guarda cierta relación con el mecanismo de la reacción.

Se estudió la reacción en el curso de hepatitis infecciosa, cirrosis, cáncer hepático y en enfermedades que sin ser primitivamente hepáticas, con el tiempo comprometen dicho órgano.

En el curso de hepatitis infecciosa o ictericia catarral, que suele producirse a veces en forma epidémica, el test de MacLagan es frecuentemente positivo, según lo afirman varios autores (19, 53, 55, 76, 52, 63), siendo útil para seguir su proceso evolutivo, pues guarda relación con las lesiones hepáticas. La reacción es positiva desde el principio de la afección y paralela a la ictericia, quedando positiva aún cuando la coloración amarilla de la piel desaparece y sólo subsiste una ictericia conjuntival (76). En el período agudo, la cantidad de reacciones positivas aumenta, para disminuir rápidamente casi hasta la normalidad, y luego aumentar, pero ya no con cifras tan grandes, manteniéndose así hasta la total curación.

De la intensidad y precocidad de la reacción es imposible deducir la evolución posterior de la enfermedad, ya que en algunos casos en los que se obtuvieron cifras aumentadas, la ictericia fué benigna y de rápida curación (76).

En los casos de pacientes aparentemente ya curados de esta enfermedad, la prueba con Timol positiva indica la presencia de residuos patológicos, aunque clínicamente no hayan síntomas.

Klastkin (42) para comprobar esta afirmación, realizó estudio de 3,000 pacientes egresados del Hospital, de los que el 50 % no tenían ya síntomas de enfermedad, hallando que gran número de ellos daban resultados aumentados levemente sobre las cifras normales.

Para investigar la lesión hepática subclínica, Mateer (59) aconseja el uso del reactivo a pH 7.55, que es más sensible.

En cirrosis hepática, MacLagan en sus primeras investigaciones halló 100 % de reacciones positivas; Stillerman relata 48 casos de los que 46 dieron resultados positivos, con un promedio de 20 unidades; de los dos casos negativos, uno se tornó luego positivo, permaneciendo el otro negativo durante todo el curso de la hospitalización.

Si se exceptúan estos dos autores, la mayoría está de acuerdo en que la reacción es un mal índice de lesiones en el hígado por cirrosis (54, 64, 46, 55); Mateer (59) encuentra positivos sólo el 44 % de los casos; Ley (46) sólo el 30 %, denominando a éstos: "cirrosis ligera"; Dodds (19) sólo encuentra el 75 % de positivos.

Las pruebas de Hanger y de Takata Ara, son más sensibles en estos casos de cirrosis, en los que se regenera la estructura de los lobulillos (70, 76).

Vachon y Berthier, exponen los resultados que obtuvieron en los diferentes tipos de cirrosis estudiados, que se relatan a continuación: En cirrosis alcohólicas ascíticas obtuvo 7, 9, 14, 13, 12, 56, 6, 3, 3, 3 unidades MacLagan, en los tres últimos ésta es negativa. Es imposible establecer un paralelismo entre la gravedad de la enfermedad y las cifras positivas, ya que en estados graves se hallan cifras bajas, como 4, 5, 6, 7. En cirrosis no ascíticas, la reacción es frecuentemente negativa o entre límites de 4 a 8 unidades. En cirrosis pigmentarias, en tres casos típicos el enturbiamiento fué poco manifiesto. En cirrosis biliares, dos con éstasis biliar y uno con litiasis, la reacción fué intensamente positiva, lo mismo que en el curso de un cáncer de las vías biliares. En hígados grasos esclerosos, de enfermos con hipertrofia hepática, sin edema ni ascitis y sin signos clínicos de insuficiencia hepática, la reacción fué negativa.

En los casos de alcoholismo crónico, la reacción es generalmente negativa (7), en ciertos casos de alcoholismo agudo, se han encontrado resultados positivos, en casos graves de alcohólicos con ictericia, presentando un síndrome íctero-eritematoso y a la vez ascítico, la reacción fué débilmente positiva (76). Parece que es posible diferenciar una cirrosis simple alcohólica, de una asociada a hepatitis, pues generalmente en esta última, se obtiene resultados positivos.

En cáncer hepático, la reacción es negativa según lo afirman la mayoría de los investigadores: Watson (81), Man (59), Maizels (54), Neefe (64), Vachon y Berthier (76); éste último encuentra sólo dos casos positivos de los 7 estudiados; en cambio, Recant, Chargaf, Hanger, Shay, Fierro del Río dicen que la reacción suele ser positiva en ciertos cánceres secundarios hepáticos.

En los litíasicos con hepatitis icterígena, la reacción es frecuentemente positiva, ayudando en estos casos al diagnóstico, ya que se presenta con los caracteres de una obstrucción biliar (76).

En otras enfermedades hepáticas, en muchas de ellas no primitivamente hepáticas, una anormalidad en el índice de Timol indica la disfunción hepática, que ha sido comprobada en muchos casos; así, en intoxicaciones por diversos agentes se produce una hepatitis con la reacción positiva del enturbiamiento con Timol, que es independiente de la lipemia que acompaña a muchos casos (8), pese a la afirmación de algunos autores de que es paralela a ella (80); en el curso del tratamiento de diversas enfermedades con arsenicales, puede presentarse hepatitis por prolongada medicación y efecto tóxico sobre la célula hepática, produciéndose hepatitis postarsenical; en estos casos la reacción da frecuentes resultados positivos.

El tetracloruro de carbono es otro agente intoxicante cuyos efectos han sido estudiados con relación a esta reacción, hallándose gran número de casos positivos. Así, en 14 de los 15 casos citados por Brieger y Friedman (8), la reacción fué positiva, o sea en 93.3 %. Las intoxicaciones citadas fueron por vía oral; Mc Cord (12) relata casos de intoxicaciones por vía parenteral en que la reacción fué igualmente positiva. Villela y McLo (80) y Kline y Williams (76) produjeron en ratas hepatitis tóxica, mediante la administración de tetracloruro de carbono, pudiendo comprobar la relación de la reacción de MacLagan y la lesión hepática producida.

En general, la reacción suele ser positiva con más frecuencia en los primeros días de producida la intoxicación, en los casos estudiados por Orlandini (67) quien encuentra que el 93 % de ellos eran positivos al ingreso y sólo 85 % a los 20 días.

Las intoxicaciones por agentes volátiles han sido estudiadas por Mc Cord (13), concluyendo que la reacción de enturbiamiento al Timol puede ser útil en la búsqueda de intoxicaciones industriales producidas en los obreros de las fábricas donde se labora con dichos agentes.

No en todos los casos de hepatitis por sustancias tóxicas, la reacción de MacLagan es positiva; así MacLagan encuentra sólo 47 % de los casos de hepatitis postarsenical positivos. En dos casos de envenenamiento, uno producido por Fenol y el otro por Yodo, la reacción fué normal (12). Vachon y Berthier citan un caso de intoxicación con tetracloruro de carbono

en el que la reacción fué negativa. Maizels, en cambio, afirma que la reacción es siempre positiva en hepatitis tóxica.

En tirototoxicosis con hepatomegalia, la reacción suele ser positiva (19). Dodds considera que en los tres casos por él estudiados, existía una cirrosis adicional a tirototoxicosis.

#### REACCION DE MACLAGAN EN ENFERMEDADES NO HEPATICAS

En varias enfermedades en las que el hígado se encuentra normal, se ha ensayado esta reacción; en algunos se pudo comprobar que en su curso habíase producido lesión hepática; en otras, tal alteración del hígado no se comprobó, lo que es de suma importancia en la interpretación del mecanismo de esta reacción, deduciéndose que no es una prueba de funcionamiento hepático.

En la artritis reumática, la mayoría de autores están de acuerdo que la prueba de enturbiamiento al Timol es positiva con gran frecuencia, dando hasta 25 unidades (12); otros, en cambio, afirman que la reacción es sólo débilmente positiva; Maizels, Carter y MacLagan, encuentran un porcentaje relativamente reducido de reacciones positivas, pues de 34 casos estudiados, sólo 13 dieron más de 4 unidades; Stillerman, en cambio, halla 14 casos positivos de 17 estudiados, Mann y Berenstein confirman que la reacción es positiva en la mayoría de los casos de artritis reumática.

En fiebre reumática aguda, Stillerman y Carter y MacLagan están de acuerdo que la reacción es anormal; el primero estudia 11 casos en 6 de los cuales la reacción es débilmente positiva, con un promedio de 6.7 unidades.

En la insuficiencia cardíaca, es positiva la reacción en los compensados y descompensados (17, 19, 13, 10), Stillerman en 56 compensados encontró el 48 % de casos positivos con un promedio de 8.4 unidades; Delgado Arenas (17) señala como cifra media para los descompensados 6.5 unidades, y para los compensados 6.1; añade que los resultados del ensayo de enturbiamiento fueron paralelos a los de la floculación al Timol excepto en dos casos.

El resultado positivo de esta prueba en los casos de descompensación cardíaca, parece tener su origen en un estado crónico de disfunción hepática comprobada por la constante presencia de urobilinuria, pero es necesario tener en cuenta que la urobilinuria no es necesariamente de origen hepático (14).

La presencia o ausencia de insuficiencia en la circulación, en diferentes enfermedades cardíacas, parece que no tiene influencia en los resultados de la reacción de enturbiamiento (75).

En diferentes tipos de cardiopatías, la reacción la estudió Stillerman, encontrando 47 % de casos positivos, con un promedio de 8.4 unidades.

En endocarditis bacteriana es también la reacción positiva (55, 75, 13).

En tuberculosis pulmonar suele ser positiva (10, 75). Vincent Segonzac y Maizels, sólo obtienen resultados negativos.

En bronquitis (75) y neumoconiosis (50) con frecuencia es positiva la reacción.

En enfermedades infecciosas MacLagan, Maizels, Segonzac afirman que en general la reacción es positiva en gran número de ellas; Hernández de la Portilla y Jesús Villalobos (37) opinan que el aumento de gamma globulina producida en éstas, concomitante a reacciones positivas de floculación, no puede considerarse como un dato de disfunción hepática, sino más bien como una respuesta inmunológica al agente infeccioso. Durante el curso de la mononucleosis infecciosa, la reacción suele ser positiva según lo afirma MacLagan, Watson y Rappaport, Cohn y Lidman (16) sosteniendo que el enturbiamiento al Timol es el más constante indicador de lesión hepática en estos casos, encontrando 14.3 unidades durante la fase aguda y 5.1 unidades como mínimo. En Lupus eritematoso disseminado, enfermedad en la cual se producen entre otras anomalías aumento de gamma globulina en la sangre, la reacción es habitualmente positiva (19). En la sífilis a partir del período secundario (59, 75) y en linfogranuloma venéreo, es igualmente positiva (59, 75). En diversos tipos de diabetes la reacción ha sido investigada, encontrándose resultados variables; así, algunos encuentran reacción normal en casos de Diabetes mellitus (12); Recant y Hanger lo confirman. En los diabéticos lipémicos, los resultados hallados son casi siempre positivos (71). En otros casos, en los que la reacción es positiva, se supone que el hígado tiene participación (76). En un grupo de psicóticos en los que Mc Cord ensayó la reacción, obtuvo siempre resultados negativos. En malaria es positiva (10, 59, 75). La urobilinuria frecuente en esta enfermedad hace pensar en el origen hepático del resultado positivo de esta prueba; Glenn (32) afirma que la intensidad del enturbiamiento está de acuerdo con la duración de la fiebre. En nefrosis se obtienen resultados positivos en los casos en que se ha producido fuerte lipemia. En mielomatosis (54), fiebre glandular (13), sarcomas (54), adenitis (54), tífus exantemático (21), sarampión (42), enfermedad de Weil (53), anemia perniciosa (13), los resultados son positivos. La mayoría de autores están de acuerdo en que la reacción es positiva en amebiasis (75).

#### INVESTIGACIONES PERSONALES

a) — **Preparación del reactivo.** — La preparación del reactivo se hizo de acuerdo a la técnica de MacLagan, encontrándose al final un pH de 7.8. El Timol en cristales usado fué marca

"American Roland Corporation New York", el Veronal y Veronal sódico "Merk".

**b) — Método y calibración.** — Sé escogió para valorizar la reacción la técnica de Ducci o sea la adaptación al colorímetro fotoeléctrico, usando para la calibración soluciones de sulfato de cobre; se hicieron en la forma indicada por éste, no necesiándose filtración alguna por resultar límpidas. El fotocolorímetro usado fué el de Evelyn, trabajándose a luz brillante, apertura para 6 cc y a 660 mu.

Los resultados obtenidos como promedio de varias lecturas sucesivas con las soluciones de Sulfato de cobre fueron las mismas que encontró Ducci o sea: 54, 73 y 85 unidades galvanométricas, correspondientes a 26, 10 y 5 unidades de MacLagan, respectivamente.

A continuación expongo las equivalencias entre las lecturas galvanométricas y las unidades MacLagan de enturbiamiento:

	0	1	2	3		0	1	2	3
99	0.4	0.33	0.23	0.19	73	9.9	9.8	9.7	9.6
98	0.7	0.63	0.56	0.49	72	10.3	10.2	10.1	10.0
97	1.0	0.93	0.86	0.79	71	10.8	10.68	10.56	10.44
96	1.3	1.23	1.16	1.09	70	11.3	11.18	11.06	11.94
95	1.6	1.53	1.46	1.39	69	11.8	11.68	11.56	11.44
94	1.9	1.83	1.76	1.69	68	12.3	12.18	12.06	11.94
93	2.2	2.13	2.06	1.99	67	12.8	12.68	12.56	12.44
92	2.5	2.43	2.36	2.29	66	13.3	13.18	13.06	12.94
91	2.8	2.66	2.96	2.59	65	13.8	13.68	13.56	13.44
90	3.1	2.96	3.3	2.89	64	14.3	14.18	14.06	13.94
89	3.5	3.3	4.1	3.2	63	14.8	14.68	14.56	14.44
88	3.9	3.7	4.5	3.06	62	15.3	15.18	15.06	14.94
87	4.3	4.1	4.9	4.0	61	15.8	15.65	15.56	15.55
86	4.7	4.5	5.3	4.4	60	16.4	16.25	16.1	15.95
85	5.1	4.9	5.7	4.8	59	17.0	16.85	16.7	16.55
84	5.5	5.3	6.1	5.2	58	17.6	17.45	17.3	17.15
83	5.9	5.7	6.5	5.6	57	18.2	18.05	17.9	17.75
82	6.3	6.1	6.1	6.0	56	18.8	18.65	18.5	18.35
81	6.7	6.5	6.5	6.4	55	19.4	19.25	19.1	18.95
80	7.1	6.9	6.9	6.8	54	20.00	19.85	19.7	19.55
79	7.5	7.3	7.2	7.2	53	20.6	20.45	20.35	20.15
78	7.9	7.7	7.6	7.6	52	21.2	21.05	20.9	20.75
77	8.3	8.1	8.0	8.0	51	21.9	21.73	21.56	21.39
76	8.7	8.5	8.4	8.4	50	22.6	22.43	22.26	22.09
75	9.1	8.9	8.8	8.8	49	23.3	23.13	22.96	22.79
74	9.5	9.3	9.2	9.2	48	24.0			

**c) — Muestras de sangre.** — La sangre se extrajo, previa desinfección de la zona, mediante agujas esterilizadas con ca-

lor seco y se la recibió en tubos estériles y secos, precauciones indispensables para evitar la hemólisis, que falsea los resultados.

Las muestras se tomaron en ayunas, en cinco casos, dos veces; una, antes de ingerir alimentos y la otra media hora después de su ingestión; los resultados en la segunda vez, fueron mayores, por lo que el resto de muestras se tomaron de sujetos en ayunas.

Los tubos con el contenido sanguíneo, y en los que previamente se desprendió el coágulo superior mediante una vagueta, se colocaron en la centrífuga por 10 minutos a 2,000 r.p.m.; el suero libre se toma de la parte superior del tubo, mediante pipetas de un décimo de centímetro cúbico, estériles y secas.

La reacción debe de efectuarse con sueros del día, pues conservados a 0 grados por 24 horas, aumentan sensiblemente su propiedad de enturbiar con el reactivo.

La inactivación de los sueros, por calentamiento a 56° durante media hora, disminuye el grado de enturbiamiento, por lo que no se usan sueros inactivados.

Los tubos con el suero y reactivo, deben agitarse antes de ser observados en el colorímetro fotoeléctrico; se usó como blanco en vez de suero fisiológico el mismo reactivo Timol, pues se enturbia en épocas de frío en que la temperatura del ambiente no permite conservarlo transparente.

Los tubos del Fotolorímetro Evelyn, se rayan a menudo con el uso, de manera que al cabo de cierto tiempo, no deben emplearse pues se halló diferencias de 1.5 y 2 unidades de enturbiamiento entre lecturas de un mismo suero efectuadas en tubos diferentes. El reactivo Timol, debe filtrarse antes de usar, para separar los cristales de Timol formados. Es necesario cuidar todos los detalles indicados para obtener resultados valederos.

**d) — Casos normales.** — En 23 sujetos mujeres, aparentemente sanas, los resultados fueron los que siguen:

Edad	Unidades MacLagan	Floculac. a 24 h.
18 años	3.7	0
28 "	3.9	0
22 "	4.9	0
15 "	1.9	0
24 "	1.6	0
24 "	2.2	0
29 "	4.8	0
25 "	4.8	0
21 "	3.6	0
30 "	3.7	0
16 "	2.8	0
25 "	3.9	0
11 "	2.66	0
25 "	3.1	0
23 "	2.8	0
21 "	4.6	0
17 "	2.5	0
12 "	2.2	0
13 "	1.9	0
26 "	6.0	0
29 "	3.7	0
21 "	2.06	0

En estos casos, se encontró uno excepcional, con 6 unidades, que inclina a suponer que la normalidad en dicha persona era sólo aparente.

No se encontró cifras inferiores a 1 y la lectura mayor fué de 4.9. La floculación de los sueros a las 24 horas fué negativa en todos los casos.

No existe ninguna relación entre la edad y el grado de enturbiamiento, al menos entre los 11 y 30 años, edades comprendidas en los 23 casos señalados.

e) — **Investigaciones en 97 enfermos.** — Comprenden, pacientes con ictericia, cardiopatías, tuberculosis, etc. Los resultados fueron los siguientes:

Caso.	Diagnóstico.	U.U.	Floculación.
1	Insuficiencia cardiaca.	9.1	2+
2	Pericarditis tuberculosa.	5.9	0
3	Várices vesicales.	8.7	1+
4	Colecistitis calculosa.	8.0	1+
5	Miocarditis, Arterioesclerosis.	4.0	2+
6	Pleuresía.	5.8	0
7	Pleuresía.	5.1	0

Caso	Diagnóstico	U.U. Floculación	
8	Enfermedad mitral, glomérulo-nefritis.	2.59	0
9	Reumatismo pollarticular.	16.2	4+
10	Diabetes Mellitus, hepiglegia.	5.5	0
11	Asma bonquial.	7.5	3+
12	Amebiasis.	2.73	0
13	Brucellosis.	14.3	4+
14	Senilidad.	4.9	0
15	Brucellosis.	13.8	4+
16	Hepatitis infecciosa.	12.8	3+
17	Sífilis, Diabetes Mellitus.	8.3	1+
18	Brucellosis.	9.4	1+
19	Fiebre tifoidea.	6.7	2+
20	Hepatitis infecciosa.	23.3	4+
21	Corticopleuritis tuberculosa.	6.3	0
22	Parasitosis, Amigdalitis.	7.1	0
23	Colelitis, Arterioesclerosis.	2.8	0
24	Brucellosis, hepatitis.	12.6	4+
25	Tuberculosis, pericarditis.	10.2	4+
26	Brucellosis.	14.0	2+
27	Tuberculosis pulmonar.	7.5	2+
28	Glomérulo-nefritis.	6.3	0
29	Glomérulo-nefritis.	16.4	3+
30	Colecistitis.	4.2	0
31	Poliserositis, tuberculosis.	7.9	1+
32	Brucellosis.	14.0	2+
33	Enfermedad mitral, sífilis.	4.7	0
34	Fiebre tifoidea.	11.8	3+
35	Insuficiencia mitral.	9.0	1+
36	Enfermedad congénita cardíaca.	4.7	0
37	Pleuresía.	4.6	0
38	Colecistitis.	9.3	1
39	Insuficiencia cardíaca.	5.9	0
40	Trastornos climatéricos.	4.9	0
41	Hipertiroidismo.	3.4	0
42	Reumatismo poliarticular.	7.7	2+
43	Brucellosis.	21.0	4
44	Pleuresía serofibrinosa izquierda.	7.9	0
45	Pielitis.	9.9	4
46	Gastritis hiposténica.	6.1	1+
47	Litiasis vesicular.	2.5	0
48	Sífilis, Pleuresía.	13.3	4
49	Tuberculosis Pulmonar.	6.2	0
50	Fiebre tifoidea.	8.0	1+
51	Litiasis vesicular.	5.6	0
52	Cirrosis hepática, Sífilis.	5.0	0

Caso	Diagnóstico	U. U.	Floculación
53	Parálisis del facial superior, tumor cerebral.	15.8	4
54	Asma bronquial.	3.2	0
55	Pleuritis izquierda, tumor de la hipófisis.	7.5	0
56	Sepsis intestinal, embarazo.	4.3	0
57	Tuberculosis pulmonar.	8.0	2+
58	Tuberculosis pulmonar.	7.5	0
59	Fiebre tifoidea.	4.6	0
60	Hemiplegia.	8.7	1+
61	Tuberculosis pulmonar.	7.1	1+
62	Pielitis, ptosis renal.	9.1	1+
63	Asma bronquial.	3.5	0
64	Tuberculosis pulmonar, poliserositis.	10.3	3+
65	Sífilis.	7.3	0
66	Gestación, estreñimiento crónico.	7.5	0
67	Ictericia catarral.	11.4	3+
68	Colecistitis.	4.7	0
69	Brucelosis.	9.8	4+
70	Cáncer hepático.	13.5	3+
71	Colelitiasis.	1.9	0
72	Diabetes.	7.7	0
73	Bronquiectasia.	15.8	4
74	Brucelosis.	3.2	0
75	Fiebre tifoidea.	11.4	3+
76	Pericarditis, derrame pleural.	6.5	1+
77	Úlcera del duodeno.	5.1	0
78	Colecistitis, arterioesclerosis, Diabetes.	2.8	0
79	Tuberculosis pulmonar.	7.5	1+
80	Úlcus gástrico.	5.5	0
81	Enfermedad de Addison.	7.9	2+
82	Pielonefritis.	8.8	1+
83	Enfermedad mitral, hepatitis.	19.4	3+
84	Hepatitis, salmonelosis.	9.5	2+
85	Cirrosis biliar hipetrófica.	17.3	3+
86	Colecistitis aguda.	3.6	0
87	Ictericia catarral.	21.5	4+
88	Cirrosis.	18.0	4+
89	Ictericia catarral.	12.8	3+
90	Colecistitis.	5.0	0
91	Estenosis pilórica. Neoplasia gástrica.	14.3	3+
92	Tuberculosis y glomérulo-nefritis difusa aguda.	11.3	3+
93	Brucelosis, Púrpura.	18.8	4+
94	Enfermedad reumática.	16.5	3+
95	Afección de origen infeccioso.	21.2	4+
96	Colecistitis calculosa.	7.7	1+
97	Enfermedad mitral, insuficiencia cardíaca, fibrilación auricular.	6.9	2+

La reacción de MacLagan en las ictericias proporcionó los siguientes resultados:

Caso.	Diagnóstico.	U.U.	Floculación.
16	Hepatitis infecciosa.	12.8	3+
18	Brucellosis.	9.4	1+
20	Ictericia catarral.	23.3	4+
47	Litiasis vesicular.	2.5	0
67	Ictericia catarral.	11.4	3
71	Colelitiasis.	1.9	0
86	Colecistitis aguda.	3.6	0
87	Ictericia catarral.	21.5	4+
88	Cirrosis.	18.0	4+
89	Ictericia catarral.	12.0	3+
97	Insuficiencia cardíaca.	6.9	2+
83	Enfermedad mitral, hepatitis.	19.4	3+
84	Hepatitis, salmonelosis.	9.5	2+
85	Cirrosis biliar hipertrófica.	17.3	3+
91	Estenosis pilórica.	14.3	3+
96	Colecistitis calculosa.	7.7	1+

En ictericia catarral o hepatitis infecciosa, en 5 casos (16, 20, 67, 6, 87), correspondientes a pacientes con un tiempo de hospitalización no mayor de un mes y edad comprendida entre 19 y 28 años, excepto el número 87 con 44 años, la reacción fué positiva entre 11.4 y 23.3 unidades, con un promedio de 16.36 unidades.

En cáncer hepático, el único caso estudiado (70), la reacción fué intensamente positiva; se trataba de un cáncer de 5 meses y 44 días, el enturbiamiento de 13.5 unidades está de acuerdo a las respuestas encontradas en casos similares por Berthier (76) y Fierro del Río (31).

En tuberculosis pulmonar, 8 casos, la reacción fué positiva entre 6.2 y 10.3 unidades, con un promedio de 8.3 unidades. Son casos de tuberculosis con sólo 15 a 30 días de hospitalización, comprobados por el examen clínico, radiográfico y de laboratorio. El caso N° 25 asociado a pericarditis y el N° 64 a poliserositis, tienen ambos un índice de Timol más elevado que los otros.

## Reacción de MacLagan en tuberculosis pulmonar.

Caso	Unidades	Floculación	Tiempo enfermedad
25	10.2	4+	60 días.
27	7.5	2+	60 "
49	6.2	0	18 "
57	8	2+	30 "
58	7.5	1+	30 "
64	10.3	3+	53 "
61	7.1	1+	15 "
79	7.5	1+	66 "

En 3 casos diferentes de tuberculosis casos 2, 21, y 31 la reacción fué positiva; sólo el hígado del último caso era normal, palpándose a 1 cm. del reborde costal.

En pleuresía, es positiva en todos los casos indicados excepto en el número 37; la reacción fué débilmente positiva, con un promedio de 6.4 unidades, la floculación fué negativa en todos; el hígado estaba técnicamente normal y el tiempo de enfermedad de 6 a 36 días.

Bronquiectasia y asma bronquial.— La enferma con bronquiectasia (caso N° 73) refiere antecedentes de reumatismo articular por espacio de 5 años; la reacción al Timol fué muy positiva.

De los 3 casos de asma bronquial (casos Nos. 11, 54 y 63), sólo uno dió reacción positiva al Timol; en éste, la enfermedad tenía 8 años de duración.

Cardiopatías.— En los casos de insuficiencia cardíaca, la reacción fué positiva, concordando con los resultados de diversos autores. Los resultados se indican a continuación:

Caso	Diagnóstico	U.U.	Floculación	Duración de enfermedad
39	Insuficiencia cardíaca	5.9	0	2 años
1	Insuficiencia cardíaca total	9.1	2+	1 año
32	Enfermedad mitral	4.7	0	2 meses
35	Insuficiencia mitral	9.0	1+	44 días
5	Miccarditis	4.0	2+	1 año
36	Enfem. congén. card.	4.7	0	114 días

Fiebre tifoidea.— La mayor parte de autores refiere que la reacción es negativa en esta enfermedad; sin embargo, en los 5 casos estudiados, correspondientes a pacientes con 15 a 60

días de enfermedad, la reacción fué positiva en 4 de ellos; en los mismos, el hígado era normal, excepto en el número 19, en que se palpaba a 4 cm. del reborde costal.

Los resultados se indican en seguida:

Caso	Unidades	Floculación	Tiempo de enfermedad
19	6.7	2+	15 días
75	11.4	3+	17 "
34	11.8	3+	20 "
50	8.0	1+	26 "
59	4.6	0	26 "

Glomérulo-nefritis. — De los 3 casos, uno (Nº 92) estuvo asociado a tuberculosis, tanto en éste como en los otros dos (Nos. 28 y 29) la reacción fué positiva; en el Nº 28 el hígado se encontraba normal, la reacción en éste es sólo débilmente positiva (6.3 unidades); en el Nº 29 el hígado se palpaba a 3 traveses de dedo por debajo del reborde costal, la reacción dió 16.4 unidades.

Brucelosis. — De 9 casos, 8 ofrecieron un promedio de 14 unidades.

Los resultados de la reacción de MacLagan en Brucelosis van a continuación:

Caso	Unidades	Floculación	Tiempo de enfermedad
13	14.3	4+	35 días
15	13.8	4+	255 "
24	12.6	4+	163 "
26	7.7	1+	10 "
32	14.0	2+	114 "
43	21.0	4+	14 "
69	9.8	4+	28 "
74	3.2	0	30 "
93	18.8	4+	105 "

Resumiendo: la reacción sirve para diferenciar las ictericias e investigar la lesión del parénquima hepático. Fué positiva en ictericia catarral, tuberculosis, insuficiencia cardíaca, pleuresía, fiebre tifoidea, glomérulo-nefritis, asma bronquial, brucelosis, cáncer en el hígado, gastritis, úlcus gástrico y sífilis.

## MECANISMO DE LA REACCION

Desde los primeros experimentos con la reacción de enturbiamiento al Timol, despertóse interés por conocer el mecanismo de producción, llegándose a probar el rol que juegan los componentes del suero sanguíneo en su génesis.

Se ha sostenido que el contenido proteico del suero sanguíneo es la causa directa de la reacción.

En efecto, se ha demostrado que la gamma globulina del suero sanguíneo tiene acción floculante, en tanto que la serina tiene acción inhibitoria (34, 39, 60); una alteración en la reacción normal entre las mismas, se encuentra frecuentemente en los sueros en los que las reacciones de floculación son positivas. Estas alteraciones proteicas, las determina generalmente la lesión del parénquima hepático; pero en muchas circunstancias dichas alteraciones no indican perturbación funcional del hígado (21, 37), porque, aunque este órgano toma parte en el metabolismo proteico, es el sistema retículo endotelial donde se supone que se originan las globulinas séricas, puesto que es ahí donde, igualmente, se forman los anticuerpos.

La alteración proteica, con las consiguientes perturbaciones en el equilibrio físico-químico del suero, no puede ser la única explicación de la floculación, pues, en las ictericias obstructivas, en las cuales se produce un cambio en los componentes del suero, estas pruebas son negativas (73, 72.). Es necesario, entonces pensar que existe en el suero un factor inhibitorio (83). MacLagan insiste en este concepto (51) al decir que: "es extraño que la célula hepática lesionada por la obstrucción biliar sea tan uniformemente incapaz de producir los cambios proteicos que se asocian a las pruebas de floculación positiva".

Gray y Guzmán Barrón (33) dicen que la gamma globulina por sí sola no tiene acción floculante, puesto que añadiéndola a sueros normales, éstos permanecen negativos a las reacciones de floculación. Madrid (26) dice: "es importante el conocimiento de la composición química y molecular de la serina y gamma globulinas, sus cargas eléctricas que juegan un papel importante en el suero sanguíneo, y que no se encuentran separadas sino con la betaglobulina formando un verdadero mosaico molecular con cargas eléctricas propias, en que las diferencias de ellas darían estas capacidades de floculación positivas en ciertas oportunidades.

La reacción de enturbiamiento al Timol se comporta como las reacciones de floculación, aunque con ciertas diferencias.

**Análisis del precipitado obtenido con el reactivo de Timol.**

— MacLagan y Carter han analizado el precipitado obtenido con Timol en 5 sueros de enfermos (3 con infección hepática, 1 con artritis reumatoidea y 1 con cirrosis); lo efectuaron de la manera siguiente:

Separan mediante una pipeta el líquido sobrenadante, formado en los tubos por precipitación de los sueros con el reactivo después de 24 horas; el precipitado, lo centrifugan en un tubo tarado con 3,000 r.p.m. durante una hora; lavan enseguida el precipitado con solución tampón de Veronal; separan el líquido por decantación y centrifugan; secan el precipitado a la temperatura del medio ambiente sobre anhídrido fosfórico a peso constante. Finalmente disuelven el precipitado con soda y determinan el Nitrógeno, Fósforo, Timol y Colesterol. El Nitrógeno total se expresa en proteínas; el Fósforo en lecitinas y el Colesterol se multiplica por factor 1.4 suponiendo que una parte se halla esterificada y teniendo en cuenta el peso del Timol hallado. Los resultados se hallan enseguida:

Diagnóstico	Infección Hepática	Infección Hepática	Infección Hepática	Artritis Reumática	Cirrosis	Promedio
mg. de pp x 100 cc suero	1,050	1,400	1,300	1,700	1,330	
U.U. Timol	8	16	9	27	13	14.6
Proteínas %	33.8	29.4	41.8	40	45	37.5
Nitrógeno %	5.4	4.7	6.7	6.4	7.2	6.0
Lecitinas %	10.9	11.4	7.3	6.5	4.5	8.0
Fósforo %	0.45	0.47	0.30	0.27	0.18	0.33
Timol %	35	32	31	32	30	32
Colesterol (x1.4)	14.7	20.4	14.7	19.7	13.6	16.5

Por estas cifras se infiere que el precipitado es probablemente un complejo proteína-Timol-Fosfolípido en la proporción 92 a 99 % del peso total del precipitado.

**La gamma globulina y serina en el mecanismo de enturbiamiento.**— Estas fracciones del suero es posible que inter vengan en la reacción de MacLagan. El hecho de ser positivo el enturbiamiento en sueros de enfermos con hepatitis, en los que desde hace tiempo se ha demostrado que hay aumento de gamma globulina (30) y el hecho que las variaciones de la gamma globulina del suero están en relación con el enturbiamiento, hace sospechar la indudable participación de esta globulina en el fenómeno de enturbiamiento; pero Gray y Guzmán Barrón, deducen de sus experiencias que la gamma globulina carece por sí sola de la importancia que podría adjudicársele. Mc Cord y cols. (12) confirman esto mediante sus experiencias, empleando soluciones acuosas de gamma globulina purificada y comprobando su acción nula en el enturbiamiento. La adición de trazas de gamma globulina a sueros de reacción débilmente positiva, aumenta el resultado, haciendo suponer que influencia de algún modo en el fenómeno, sin constituir el precipitado princi-

pal; la serina, igualmente, en ensayos "in vitro" ha demostrado no tener acción sobre el enturbiamiento (44); en muchas enfermedades agudas del parénquima hepático se estudiaron los cambios en la serina, comprobándose que no alteran los resultados.

**Rol de la beta globulina.**— Cohen y cols. (15) han analizado los sueros antes y después de la precipitación de los mismos con el reactivo de MacLagan, con el aparato electroforético de Tiselius, comprobando que disminuía la beta globulina en mayor proporción que la gamma globulina (50 y 40 % respectivamente).

Como la cantidad de esta globulina es la misma en sueros normales y patológicos, Cohen piensa que la diferencia entre la beta globulina normal y anormal es la cantidad o calidad del fosfolípido químicamente unido a la proteína; físicamente ambas globulinas no se diferencian.

El aumento de beta globulina en los sueros patológicos guarda relación con el enturbiamiento al Timol; el de la gamma globulina, aunque mayor, no guarda relación alguna con el enturbiamiento.

**Rol de los lípidos.**— Aceptando la participación de la beta globulina en el mecanismo de esta reacción, debe pensarse que los lípidos también participan en ella, pues la beta globulina, como indica Cohen, se halla unida a una fracción de lípidos, lo que se demuestra extrayendo los lípidos del suero comprobando después la disminución de las beta globulinas (44).

Carter y MacLagan al efectuar el análisis del precipitado obtenido con el Timol, encuentran la participación indudable de los lípidos.

Recant (71) separando, por centrifugación, el suero en tres capas, halla que la superficial con abundantes albúminas da reacciones negativas con el Timol; igualmente, el residuo: sólo la media, con abundantes proteínas y lípidos da resultados positivos.

Extrayendo por medio de la técnica de Mac Farlane los lípidos del suero con reacción positiva al Timol, convirtió ésta en negativa; adicionando pequeñas cantidades de suero normal o de enfermo con hepatitis, o una pequeña porción de suspensión de colesterol, reaparece la reacción positiva, pues parece que la naturaleza de los lípidos no tiene importancia en la reacción.

Vachon y Berthier (76) afirman que las emulsiones de grasas por sí solas son incapaces de producir una reacción positiva, siendo la copulación lípido-proteína sobre la que actúa el Timol para formar el complejo lípido-proteína-timol.

**Influencia de la concentración iónica en el mecanismo de la reacción.**— Si se aumenta la concentración iónica, preparando, por ejemplo, el reactivo Timol con suero fisiológico en vez de agua destilada, todos los sueros positivos se vuelven negati-

vos; es necesario, pues, un medio hipotónico para que pueda efectuarse la reacción.

Por lo visto, es evidente la influencia de la beta globulina y los lípidos del suero en el mecanismo de la reacción de MacLagan, suponiéndose siempre que exista un factor anormal confirmado por la preparación de antígenos en conejos, los que son rechazados fuertemente en sueros normales, no así en los que daban reacciones positivas al Timol (44).

A pesar de las investigaciones llevadas a cabo, el mecanismo íntimo y la naturaleza del factor anormal que interviene en la reacción es aún desconocido.

### CONCLUSIONES

1.— La reacción de enturbiamiento al Timol en el suero sanguíneo, ideada por MacLagan, es reacción útil y nueva, utilizada para diferenciar las ictericias.

2.— La adaptación de la técnica al fotocolorímetro de Evelyn, es el procedimiento más preciso, sencillo y rápido para determinaciones numerosas.

3.— Comparando con otras reacciones similares: oro coloidal, cefalina-colesterol, Takata Ara, tiene mayor eficiencia al tratarse de ictericias e investigación de la lesión parenquimatosa hepática.

4.— La reacción de MacLagan no es un ensayo de funcionamiento hepático, pues es positiva en un grupo de enfermedades que no guardan relación con este órgano (artritis reumática, insuficiencia cardíaca, etc.).

5.— Se experimentó la reacción en 120 sujetos, mujeres, 23 aparentemente sanas y 97 con diferentes procesos morbosos.

6.— Se aceptan como resultados normales aquellos comprendidos entre 1,6 y 4,8 unidades MacLagan, con un promedio de 3,14 unidades. No existe ninguna relación entre edad y grado de enturbiamiento.

7.— Los sueros conservados 24 horas a 0°C., así como los inactivados, no deben aceptarse para esta reacción, debiendo emplearse únicamente los del día, tomados del enfermo en ayunas.

8.— En el grupo de enfermos con ictericia hepática, la reacción fué positiva en 100 % de los casos; en cambio, fué negativa en todos los casos de ictericia post-hepática, exceptuando uno.

9.— Se halló positiva esta reacción en el suero de enfermas con tuberculosis pulmonar, insuficiencia cardíaca, glomérulo-nefritis, fiebre tifoidea, pleuresía, enfermedades infecciosas, etc.

10.— El mecanismo de la reacción es imperfectamente conocido; la beta globulina, los lípidos y un factor anormal de

naturaleza no determinada, juegan papel importante en la génesis de la reacción de MacLagan.

### BIBLIOGRAFIA

- 1.— Alessandri H. y Ducci H.— La reacción de Takata Ara en las enfermedades hepatobiliares.— “Revista Médica de Chile”.— Vol. 70.— Pág. 263.— Santiago 1946.
- 2.— Angulo Bar Juan.— Sencilla “batería” de análisis en suero sanguíneo para el diagnóstico de enfermedades hepato-biliares. Estudio de 209 casos incluyendo la hepatitis por Bartonellosis (Enfermedad de Carrión).— Tesis de bachiller de la Facultad de Medicina — Lima 1946.
- 3.— Angulo Bar Juan.— La reacción del Timol como complemento en la exploración funcional del hígado.— “Actas y trabajos del Tercer Congreso Peruano de Química”.— Vol. I.— Pág. 365.— Lima 1949.
- 4.— Armas Cruz, Cabello, Lobo, Montero.— La reacción del oro coloidal en el suero sanguíneo con especial referencia a las afecciones hepatobiliares.— “Revista Médica de Chile”.— Vol. 74.— Pág. 615.— Santiago 1946.
- 5.— Bernard M. A. et Paget M.— L' appoin du syndrome biochimique dans la dignostique des icteres.— “Archives des maladies de l' appareil digestive et de maladies de la nutrition”.— Vol. 37.— Pág. 82.— Paris 1948.
- 6.— Besancon, L. Justin, Fauvert R., Klotz H., Barbier P. et Hartmann L.— La reaction au thymol et son intérêt dans l' etude de l' insuffisance hepatiche.— “Bulletins et Memoires de la Société Médicale des Hospitaux de Paris”.— Vol. 63.— Pág. 352.— Paris 1947.
- 7.— Bockus L.— Gastroenterology.— Philadelphia 1946.
- 8.— Brieger H., Friedman, M. H. F.— La reazione di enturbiamento al timolo nella intossicazione sperimentale da tetracloruro di carbono.— “Occupational Medicine”.— Vol. 12.— Pág. 463.— Chicago 1946.
- 9.— Britton H. T. S.— Hydrogen Ions.— 3er. ed.— London 1942.
- 10.— Bronzini Arturo.— La prova del timolo di MacLagan.— “L' Ospedale Maggiore”.— Vol. 36.— Pág. 424.— Milano 1948.
- 10.— Bruger M. and Oppenheim E.— Present status of liver function tests includings observation on the newer flocculation procedures.— “Bulletin of the New York Academy of Medicine”.— Vol. 25.— Pág. 16.— New York 1949.
- 11.— Cabello J. Lobo, Parga G., Madrid M. y Silva S.— Floculación de las euglobulinas del suero sanguíneo con agua bidestillada.— “Revista Médica de Chile”.— Vol. 77.— Pág. 24.— Santiago 1949.
- 12.— Carey P. Mc.Cord, Lewis L. Kline E. and Williams, B. S.— The thymol barbitone test in clinical practice.— “Industrial Medicine”.— Vol. 14.— Pág. 835.— New York 1945.
- 13.— Carter A. B. y MacLagan N. F.— Liver function diseases not primarily hepatic.— “Britihs Medical Journal”.— Vol. 2— Pág. 80.— London 1946.
- primarily hepatic.— “British Medical Journal”.— oVI. 2.— Pág. 80.— London
- sis de bachiller de la Facultad de Medicina.— Lima 1940.

15.— Philip P. Cohen, an Thompson Frances L.— Mechanism of the thimol turbidity test.— “Journal Laboratory and Clinical Medicine”.— Vol. 32.— Pág. 475.— St. Louis 1947.

16.—Cohn Clarence and Bernard I. Lidman.— Hepatitis without jaundice infectious mononucleosis.— “Journal Clinical Investigation”.— Vol. 25.— Pág. 145.— Philadelphia 1946.

17.— Delgado Arenas Manuel.— La bilirrubina y la prueba de turbidez al Timol en la insuficiencia cardíaca.— Tesis de bachiller de la Facultad de Medicina.— Lima 1948.

18.— Delgado Febres Ernesto.— Comunicación personal.

19.— Dodds Donald C.— Use of the turbidity test as an aid diagnosis of dysfunction of the Liver.— “California Medicine”.— Vol 66.— Pág. 125.— San Francisco 1947.

20.— Ducci H.— Una nueva contribución al estudio de las afecciones hepáticas.— “Revista Médica de Chile”.— Vol. 75.— Pág. 23.— Santiago 1947.

21.— Ducci H.— Reacciones de floculación.— “Revista Médica de Chile”.— Vol. 77.— Pág. 267.— Santiago 1949.

22.— Ducci H. y Roeschmann W.— Diagnóstico de las ictericias.— “Revista Médica de Chile”.— Vol. 75.— Pág. 151.— Santiago 1947.

23.— Ducci H. y Roeschman W.— Las reacciones de floculación en el diagnóstico diferencial de las ictericias.— “Revista Médica de Chile”.— Vol. 77.— Pág. 319.— Santiago 1949.

24.— Ducci H. y Roeschman W.— Experiencia clínica con la reacción de Gross.— “Revista Médica de Chile”.— Vol. 75.— Pág. 782.— Santiago 1947.

25.— Ducci H.— La reacción de enturbiamiento al timol de MacLagan.— “Revista Médica de Chile”.— Vol. 74.— Pág. 773.— Santiago 1946.

26.— Ducci H.— Sobre el mecanismo de las reacciones de floculación.— “Revista Médica de Chile”.— Vol. 76.— Pág. 463.— Santiago 1948.

27.—Ducci H.— The thymol test of MacLagan.— Standa dization and adaptation to the Evelyn Photoelectric Colorimeter.— “Journal Laboratory and Clinical Medicine”.— Vol. 32.— Pág. 1266.— St. Louis 1947.

28.— Ducci H. y Yaninkin M.— La sero-coagulación de Weltman en las enfermedades hepáticas.— “Revista Médica de Chile”.— Vol. 74.— Pág. 322.— Santiago 1946.

28a.— Ferrara A.— La reacción de MacLagan en el diagnóstico funcional del hígado.— “El progreso médico”.— 15 junio 1949. (“Laboratorio”— Vol. 5.— Pág. 551.— Granaña 1950).

28b.— Fraga F. C. y Granato P. O.— As provas de flocuacao no diagnóstico das afeccoes hepaticas.— “Medicina, Cirugía, Farmacia”.— No. 169.— Pág. 161.— Río de Janeiro 1950.

29.—Fritz Dreyfus.— A diution turbidity and cephalin — cholesterol flocculation tests.— “Journal Laboratory and Clinical Medicine”.— Vol. 33.— Pág. 672.— St. Louis 1948.

30.— Foley Keeton R. and Kendrisk Darling D.— Alteration in serum proteins as an index of hepatic failure.— “Archives of Internal Medicine”.— Vol. 60.— Pág. 64.— Chicago 1937.

- 31.— Fierro del Río Lionel, Delfina Arrieta Aupart y Florencia Cano.— Evaluación Clínica de las pruebas de enturbiamiento del Timol de MacLagan.— “Revista Médica del Hospital general”.— Vol. IX.— Pág. 782.— México 1947.
- 32.— Hecher Frederic T.— Clinical and laboratory studies of liver function in therapeutic malaria.— “American Journal of Medical Sciences”.— Vol. 212.— Pág. 197.— Philadelphia 1946.
- 33.— Gray Seymour J. and Guzmán Barrón Eleazar S.— The electrophoretic analysis of the serum proteins in disease of the liver.— “Journal Clinical Investigation”.— Vol. 21.— Pág. 191.— Philadelphia 1943.
- 34.— Gray S. J.— Mechanism of the colloidal gold reaction of blood serum in liver diseases.— “Proceeding Society of Experimental Biology and Medicine”.— Vol. 5.— Pág. 400.— Washington 1942.
- 35.— Hanger F. M.— Serological differentiation of obstructive from hepatogenous jaundice by flocculation.— “Journal Clinical Investigation”.— Vol. 18.— Pág. 261.— Philadelphia 1939.
- 36.— Havens Paul J. R. and Mark Ruth E.— A comparison of the cephalin-cholesterol flocculation and thymol turbidity test in patients with presumably cured acute infectious hepatitis.— “Journal Clinical Investigation”.— Vol. 25.— Pág. 816.— Philadelphia 1946.
- 37.— Hernandez de la Portilla Roberto y Villalobos Jesús.— Las reacciones de floculación en relación con los padecimientos del hígado.— “Revista de investigación clínica”.— Vol. 1.— Pág. 335.— México 1949.
- 38.— Iversen H. and Raschau F.— Thymol reaction ved de acute infektionssygdomme.— “Nordiske Medizín”.— Vol. 38.— Pág. 824.— Stokholmo 1948. (Citado por H. Ducci).
- 39.— Kabat E. A., Hanger F. M., Moore D. H. and London H.— The reaction of cephalin flocculation and colloidal gold reaction of the serum proteins.— “Journal Clinical Investigation”.— Vol. 22.— Pág. 563.— Philadelphia 1943.
- 40.— Kibrick Andre C., and Clements Alfred.— A comparative study of the serum albumin-globulin ratio, the cephalin-cholesterol flocculation and the thymol turbidity tests for liver function.— “Journal Laboratory and Clinical Medicine”.— Vol. 33.— Pág. 662.— St. Louis 1948.
- 41.— Kingsbury F. B., Clark C. P., Williams G. and Post A. L.— Rapid determination of albumin in urine.— “Journal Laboratory and Clinical Medicine”.— Vol. 11.— Pág. 981.— St. Louis 1926.
- 42.— Klatskin Gerald and Rappaport Emanuel.— Late residuals in presumably cured acute infectious hepatitis.— “Annals of Internal Medicine”.— Vol. 26.— Pág. 13.— Chicago 1947.
- 43.— Kunkel Henry G. and Hoagland Charles.— Persistence of elevated values for the thymol turbidity test following infectious hepatitis.— “Proceeding Society Experimental Biology and Medicine”.— Vol. 62.— Pág. 258.— Washington D. C. 1946.
- 44.— Kunkel H. G. and Hoagland Ch. H.— Mechanism and significance of the thymol turbidity test for liver diseases.— “Journal Clinical Investigation”.— Vol. 26.— Pág. 1060.— Philadelphia 1947.
- 45.— Kunkel H. G.— Estimation of alterations of serum gamma glo-

bulin by a turbidymetric technique.— "Proceeding Society Experimental Biology and Medicine".— Vol. 66.— Pág. 217.— Washington D. C. 1946.

46.— Ley A. B., Lewis J. H., and Davidson C. S.— The cuantitativa determination of the thymol turbidity reaction of serum.— "Journal Laboratory and Clinical Medicine".— Vol. 31.— Pág. 910.— Et. Louis 1946.

46a.— Linder H. K., Bruger M. and Greene C. M.— Comparative studies with some newer test for hepatic dysfunction: thymol turbidity, cephalin cholesterol flocculation and colloidal gold reaction.— "New York State Journal of Medicine".— Vol. 48.— Pág. 1371.— New York 1948.

46b.— Lopes Domingos M.— Alguns resultados da prova de floclacao do timol en sua aplicacao clinica.— "O Hospital".— Vol. 39.— Pág. 323.— Rio de Janeiro 1951.

46c.— Lopes Domingos M.— Comparacao da prova de floclacao do timol con a prova da cefalina colesterol en 28 casos.— "O Hospital".— Vol. 39.— Ppg. 331.— Rio de Janeiro 1951.

47.— Love E. B. and Manson C. A.— Simplified flocculation test for differential diagnosis of jaundice.— "The Lancet".— Vol. 255.— Pág. 850.— London 1948.

48.— Lozano Ríos Rodolfo.— Algunas pruebas de función hepática en el recién nacido.— Tesis para bachiller en Medicina.— Lima 1949.

49.— Lozano Ríos Rodolfo.— Pruebas hepáticas en sueros de enfermeras aparentemente normales.— No publicado.

50.— Lozano Ríos Rodolfo.— Pruebas hepáticas en Neumoconiosis.— No publicado.

51.— MacLagan N. F.— Liver function test in the diagnosis of jaundice a review of 200 cases.— "British Medical Journal".— No. 4508.— Pág. 193.— London 1947.

52.— MacLagan N. F.— Thymol turbidity test as new indicator of liver disfunction.— "Nature".— Vol. 154.— Pág. 670.— London 1944.

53.— MacLagan N. F.— The thymol turbidity test an indicator of liver dysfunction.— "British Journal Experimental Pathology".— Vol. 25.— Pág. 234.— London 1944.

54.— Maizels M.— Empirical test of liver function.— "The Lancet".— Vol. 2.— Pág. 451.— London 1946.

55.— Man Frank, D., Snell Albert y Butt R. Hugh.— La prueba de enturbiamiento al timol en exploración funcional del hígado.— "América Clínica".— Vol. 13.— Pág. 150.— New York 1948.

56.— Marfori L., Estefanini M.— La prova di floclazione al timolo di MacLagan in diagnostica funzionale epática.— "II Progreso Médico".— Vol. 21.— Pág. 346.— Milano 1943.

57.— Marner I. L.— The thymol reactions as a liver test.— "Acta Medica Scandinávica".— Vol. 131.— Pág. 180.— Stokolmo 1948.— (Cita de Ducci y Roetman).

58.— Matteer J. G., Baltz J. I., Mario N. D. F. and Holland R. R.— A comparative evaluation of the newer liver function test. Comparison of the intravenous hippuric acid test the cephalin flocculation test.— "Science".— Vol. L.— Pág. 1083.— Washington D. C. 1944.

59.— Matteer Jhon G., Baltz I, James I, Steele Hug H. and Colvert James R.— Chronic subclinical impairment of the liver early diagnosis and

treatment further improvement of the liver function test.—“The Journal of the American Medical Association”.— Vol. 133.— Pág. 909.— Chicago 1947.

60.— Moore D. B., Pierson P. S., Moore D. H. and Hanger F. M.— A cualitativa change in serum albumin in parenchymal liver disease.— “Bulletin of New York Academy of Medicine”.— Vol. 20.— Pág. 411.— New York 1944.

61.— Morante Miranda Manuel.— Determinación de la serina y globulinas alfa, beta y gamma en el suero sanguíneo por métodos químicos. Cifras normales en nuestro medio.— Tesis para el grado de Bachiller en Medicina.— Lima 1949.

62.— Moses C.— Photosensitivity as cause of falsely positive cephalin-cholesterol flocculation test.— “Journal Laboratory and Clinical Medicine”.— Vol. 30.— Pág. 267.— St. Louis 1945.

63.— Neefe J. R.— Results of hepatic test in chronic hepatitis without jaundice correlation with the clinical course and liver biopsy findings.— “Gastroenterology”.— Vol. 7.— Pág. 1.— Chicago 1946.

64.— Neefe J. R., Rabson E. R. and Reinhold J. G.— Studies of responses of certain hepatic test diseases of liver and biliary tract: 10. serum cephalin-cholesterol flocculation, thymol turbidity, thymol flocculation, and colloidal gold responses.— “Gastroenterology”.— Vol. 9.— Pág. 656.— Chicago 1947.

65.— Nicola P. De.— Valore clinico della prove di funzionalità serica — “II Progresso Medico”.— Vol. 2.— Pág. 674.— Nápoli 1947.

66.— Neefe J. R. and Reynolds J. G.— Photosensitivity a causa of cephalin-cholesterol flocculation test.— “Science”.— Vol. 100.— Pág. 83.— Washington D. C. 1944.

67.— Orlandini Orlando.— Las pruebas funcionales hepáticas de flocculación (oro coloidal, cefalina-colesterol y Timol) en la desnutrición infantil y en la toxicosis.— Tesis para el grado de bachiller en la Facultad de Medicina.— Lima 1948.

68.— Ostrum M. S.— The laboratory aspects infectious hepatitis.— “The Hahnemannian Monthly”.— Vol. 82.— Pág. 99.— Philadelphia 1947.

68a.— Pereira O. A., Souza E. A. y Soares M. L.— Valor das provas de turvacao em hepatopatias e outras dolencias.— “Revista brasileira de Gastroenterologia”.— Vol. I.— Pág. X.— Río de Janeiro 1949.

69.— Phole J. F. y Stewardt J. K.— The ceptalin-flocculation test an aid in the diagnosis of hepatic diseases.— “Journal Clinical Investigation”.— Vol. 20.— Pág. 24.— Chicago 1941.

70.— Rabson S. M.— Resumen actual de los métodos empleados en la ictericia y en la hepatitis.— “América Clínica”.— Vol. 12.— Pág. 414.— New York 1948.

71.— Recant Lillian, Chargaff E. and Hanger F. M.— Comparison of the cephalin-cholesterol flocculation with the thymol turbidity test.— “Proceeding Society Experimental Biology and Medicine”.— Vol. 60.— Pág. 245.— Washington D. C. 1945.

72.— Rennie J. B. an Rae S. L.— Differential diagnosis of jaundice by flocculation test.— “British Medical Journal”.— Vol. 2.— Pág. 1030.— London 1947.

73.— Franklin W., Popper H., Steigman F., Kozuel D. A.— Relation

between structural and functional alteration of the liver.— "Journal Laboratory and Clinical Medicine".— Vol. 33.— Pág. 435.— St. Louis 1948.

74.— Shank R. E., Hoagland C. L.— A modified method for the quantitative determination of the thymol turbidity reaction of serum.— "Journal Biological Chemistry".— Vol. 162.— Pág. 133.— Baltimore 1946.

75.— Stillerman Hyman.— The thymol turbidity test in various diseases.— "Journal Laboratory and Clinical Medicine".— Vol. 33.— Pág. 565.— St. Louis 1948.

76.— Vachon A. et Berthier J.— Valeur sémiologique de la réaction de MacLagan dans les affections hépatiques.— "Le Journal de Médecine de Lyon".— Vol. 33.— Pág. 835.— Lyon 1949.

77.— Varay Andre et Costil Lucien.— Le test de Hanger (ceptalin-cholesterol test) dans les affections hépatiques.— "Bulletin et Mémoires de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris".— Vol. 64.— Pág. 419.— Paris 1948.

78.— Vincent D. C., Segonzac G.— Un nouveau test sérologique d'insuffisance hépatique. La réaction au thymol de MacLagan.— "La Presse Médicale".— Vol. 16.— Pág. 779.— Paris 1947.

79.— Vincent D. C. et Segonzac G.— "La Revue du Foie".— Paris 1947.

80.— Villela Gilberto e Mello, Maria J.— A recaó de MacLagan en algunas intoxicacoes experimentais.— "O Hospital".— Vol. 32.— Pág. 853.— Rio de Janeiro 1947.

81.— Watson C. J. and Rappaport E. M.— A comparison of the results obtained with the Hanger ceptalin-cholesterol flocculation test and the MacLagan thymol turbidity test in patients with liver diseases.— "Journal Laboratory and Clinical Medicine".— Vol. 30.— Pág. 983.— St. Louis 1945.

82.— Wadsworth A. B.— Standard method of the division of laboratories and research of New York State Department of Health.— Baltimore 1927.

83.— Wurhmann F., Wunderly Ch. and Bubb W.— Zur Prüfung de Kolloid-labilitates menschlichen Blutserums in der Praxis Vergleichende untersunhungen uber Cadmiun-Ceptalin, thymol und Takata reaction.— "Schweizer Medizin Wochenschrift".— Vol. 25.— Pág. 2667.— Berna 1947.

## Prensa médica

**Nuevas teorías sobre la patogenia del tartamudeo, por M. SEEMAN.**— "La Presse Medicale".— No. 9, pág. 164.— Paris 1951.

La concepción del autor sobre el papel que juega el "striopallidum" en el paroxismo del tartamudeo está de acuerdo con las opiniones de Szarbó, Brown, Meige, Lanfranco Ciampi, Szondi, Luchsinger Arnold y otros.

Los tartamudos sufren de una gran labilidad afectiva y las emociones violentas agravan sus trastornos. Un síntoma objetivo de esta hiperafectividad son las discrasias vegetativas. La irritabilidad del ortosimpático es particularmente característica. El registro esfigmográfico del pulso presenta durante el paroxismo del tartamudeo, la curva típica del reflejo solar. Se ha comprobado también durante el acceso, dilatación de las pupilas, es decir, irritación del simpático. La ortosimpaticotonía juega papel preponderante en la patogenia del tartamudeo. Hay que instituir tratamiento medicamentoso, para ayudar la psicoterapia sin la cual no puede existir tratamiento serio y eficaz del tartamudeo.

# Hexasalyl

## USO ENDOVENOSO

### CADA AMPOLLA CONTIENE:

Hexametilentetramina ... ..	2.00 gr.
Silicilato de Sodio ... ..	0.80 "
Salicilato Sódico de Cafeína ... ..	0.20 "
Agua destilada para ... ..	5 c.c.

### INDICACIONES.

**Infecciones de las vas biliares: angiolititis, Colecistitis, litiasis biliar. Infecciones de las vías urinarias; pielitis, cistitis, cálculos renales. Infecciones colibacilares, tíficas y paratíficas.**

LABORATORIOS  
**TONEX**

**REY BASADRE 385.  
MAGDALENA DEL MAR.  
LIMA - PERU**

## INDICE DE MATERIAS

	<u>Pág.</u>
Análisis bacteriológico del queso que se consume en Lima . . . . .	38
Acción semejante de la cortizona del salicilato y la asociación salicilato pantotenato de calcio . . . . .	65
Acción de la Penicilina sobre la glucemia del conejo . . . . .	85
Acción hipoglucémica de la Estreptomicina . . . . .	121
Acción de los barbitúricos sobre la glucemia del conejo . . . . .	169
Aspectos inmunobiológicos en la vacunación con B. C. G. . . . .	183
Ácido paraaminobenzoico en las dermatomiositis y esclerodermia . . . . .	182
 Bibliografía . . . . .	 135
 Cloromicetina en la fiebre de Malta . . . . .	 149
Cortisona. Resumen de sus aplicaciones clínicas . . . . .	150
Corioepitelioma y su tratamiento . . . . .	152
Colesterolemia del conejo. Variaciones por influjo del Aloxano . . . . .	21
 Desoixcorticoesterona y afecciones reumáticas . . . . .	 99
Determinación cuantitativa de glucosa por micrométodo colorimétrico . . . . .	101
Determinación cuantitativa de inodoxilemia con la técnica de Monías y Shapiro . . . . .	137
Dosificación simultánea de glucemia y piruvicemia, en la prueba de tolerancia a la glucosa . . . . .	130
 Estreptomicina por la boca en la esterilización de los portadores convalescentes de tifoidea . . . . .	 118
Estinación rápida de salicilatos en suero o plasma . . . . .	168
 Estudio clínico y tratamiento quirúrgico de la hernia diafragmática derecha, con contenido hepático . . . . .	 184
 Fisiopatología y curso de la policitemis vera en relación con la terapéutica . . . . .	 51
 Guanidinemia en nefropatías . . . . .	 53
Grontología y geratría. Consideraciones generales sobre . . . . .	66
 Hiperglobulinemias. Significación clínica de las . . . . .	 153
Hialuronidasa. Preparación y propiedades de la . . . . .	3
 Fodemia y colesterolemia del conejo. Variaciones por acción del metil y propiltiouracila . . . . .	 69



## INDICE AUTORES

	<u>Pág.</u>
Barés Relayze Consuelo .....	101
Bonfils S. ....	130
Ballarte Romero Virginia .....	137
Curtis A. ....	133
Carlisle J. M. ....	119
Cuatrecasas J. ....	99
Dameshek W. ....	51
Gomez Huari Consuelo .....	37
Grinschpum Samuel .....	66
Gennes Lucien de .....	130
Lopez Zamora R. ....	184
Lippi Fausto M. ....	184
Muratore F. ....	55
Matera Raúl F. ....	99
Ortiz Torres Lila .....	3
O'Rear Harry B. ....	151
Portilla Villa Leticia .....	169
Perez Rodriguez Aurora .....	185
Perrault Marcel .....	152
Powers J. G. ....	36
Romo Mayurí Clotilde .....	69
Reyna Alarco Estela .....	85
Rivera Bermudez Francisca .....	113
Spinetti - Berti Mario .....	153
Rosenthal R. ....	183
Smith M. J. H. ....	168
Tizón Valenzuela Violeta .....	121
Vise Aparicio Dora .....	53
Scze S. de .....	98
Castellana G. ....	149
Zegarra Manrique Frida .....	21
Zarafonetis C. J. D. ....	182



# Tocofel

"Lusa"

## FORMULA.

Acetato de Alfa Tocoferol . . . . . 0.100 Gm.  
Vehículo oleoso . . . . . c. s. p. 2 cc.

## INDICACIONES

Esterilidad. Embarazo. Aborto habitual. Hipogalactia. Distrofias musculares.

## DOSIS

Se recomienda la aplicación de una ampolla diaria. Administración exclusivamente por vía intramuscular.

## PRESENTACION.

Ampolla de 2 cc.

---

**Laboratorios Unidos, S. A.**

AV. BOLIVAR 561 PUEBLO LIBRE

LIMA — PERU.

## DISTRIBUIDORES

**Henri Le Bienvenu S. A.**

SERRANO 856, LIMA — PERU  
Universidad Nacional Mayor de San Marcos

**Para la terapéutica del complejo de vitamina B**

para el tratamiento de la inapetencia rebelde,  
estreñimiento crónico, glositis, estomatitis, daños  
del parénquima hepático, vómitos del embarazo.

# **Polibión**

Complejo de vitamina B

Envases originales:

Grageas de Polibión • 20 grageas

Grageas de Polibión "fuerte" • 20 grageas



**DARMSTADT • ALEMANIA**

Representantes para el Perú:

**OTTEN & Co. S. A.**

Avda. Tacna 315 — Casilla 2468 — Teléfono 41880

**LIMA**