

La Crónica Médica

APARTADO POSTAL 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
JOSE B. JIMENEZ CAMACHO
GUILLERMO KUON CABELLO



Año 70.— Núm. 1080

Junio 1953

SUMARIO

Farmacología del levulinato de calcio y manganeso,
por la Q. F. Srta. Romelia Vera La Rosa.

| | |
|---|-----|
| Determinación de la dosis tóxica letal, L. D. 50, del levulinato de manganeso, pág. | 94 |
| Ensayo de raquitismo experimental, pág. | 96 |
| Experimentación del inyectable de levulinato de calcio y manganeso, pág. | 99 |
| Conclusiones, pág. | 101 |

Prensa médica.— Notas sobre el conocimiento clínico de la enfermedad de Graves-Basedow. Sobre los síndromes post-tiouracílicos por Gregorio Marañón.
— Traumatismo y cáncer por Aparicio J. Vidaurreta.— Tratamiento con Cloromicetina de quince casos de fiebre tifoidea por Alves García A. pág. 103



Con el LEDERMON *Lederle* el médico cuenta con un recurso altamente eficaz para detener el progreso de las anemias comunes, débense a la deficiencia de hierro o sean de tipo megaloblástico.

El LEDERMON viene en cápsulas y líquido para adultos, y el LEDERMON *Fórmula Infantil* es la dosis terapéutica para niños.

Ledermon* LEDERLE

hierro-B₁₂-C-ácido fólico-
estómago-fracción de hígado



... apoyo del médico

*Marca registrada

Lederle Laboratories Division, Cyanamid INTER-AMERICAN Corporation, 49 West 49th St., New York 20, N. Y.

DISTRIBUIDORES EN EL PERU:

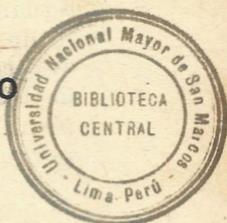
LA QUIMICA SUIZA S. A. — Avda. Uruguay 172

G. BERCKEMEYER Y Cía. — Avda. Argentina 232

J. A. BENAVIDES Y Cía. — Chota 1160

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

Farmacología del levulinato de calcio y manganeso



Por la Q. F. Srta. **ROMELIA VERA LA ROSA**

Cada día ofrecen mayor interés las investigaciones de Química-farmacológica, para interpretar la acción farmacodinámica y farmacoterápica; los resultados que se obtienen son muy interesantes porque explican muchos procesos farmacológicos y permiten afirmar con certidumbre la acción curativa de muchas drogas o negarla en otros casos.

No hay duda que estas comprobaciones exigen técnicas precisas y control prolijo y detallado, pero éstos requisitos no son inconveniente para que adquieran mayor generalización en la Farmacología moderna. En los últimos tiempos se está difundiendo el empleo del Levulinato de calcio y manganeso, como factor de crecimiento el primero y fijador de fosfatasas el segundo; pero, para comprobar sus efectos farmacoterápicos, ha sido necesario someter éstos fármacos a la experimentación, en animales previamente raquitizados, con alimentación desprovista de vitamina D.

Fué mi propósito estudiar la acción farmacoterápica del Levulinato de calcio y manganeso en niños raquíticos; pero cuando pedí a los servicios de lactantes del "Hospital del Niño" que me facilitasen enfermitos, me manifestaron que no había raquitismo en Lima, abundando, en cambio, la Distrofia y cuando solicité que me permitiesen utilizar el Levulinato de calcio y manganeso que preparé, me opusieron tantas dificultades, que tuve que resolverme a ensayarlo en animales, privándome la oportunidad de demostrar la indiscutible acción farmacoterápica del Levulinato de calcio y manganeso en niños distróficos y plurica-renciales.

Este trabajo consta de las siguientes partes: En la primera, refiero la investigación efectuada para determinar la dosis tóxica del Levulinato de manganeso; en la segunda, expongo los intentos realizados para raquitizar conejos con la dieta de Steenboock y Black, en los cuales si no llegó a producirse las lesiones óseas características de esta avitaminosis, se presentó, en cambio, un cuadro morbozo osteogénico carencial y la correspondiente modificación sanguínea consistente en hipocalcemia, hi-

fosforemia e hipofosfatemia; en la tercera parte relato como las inyecciones de Levulinato de calcio y manganeso, después de veinte días consiguieron aumentar el peso de los conejos y el calcio, fósforo y fosfata alcalina del líquido hemático, atestiguando su actividad farmacodinámica; por último, un conjunto de conclusiones sintetizan el trabajo, que lo sugirió el Cate drático de Farmacología y Posología de la Facultad de Farmacia de Lima Dr. Carlos A. Bambarén, quien en todo momento me alentó con su entusiasmo y trató infructuosamente que se experimentase el fármaco en el "Hospital del Niño" de Lima.

DETERMINACION DE LA DOSIS TOXICA, LD 50, DEL LEVULINATO DE MANGANESO

Trevan (2) propuso que la dosis letal puede determinarse sobre el 50% de animales muertos, e introdujo para esto, el término LD 50, es decir, la dosis que mata (letal) la mitad de los animales empleados en el experimento.

La técnica que seguí para efectuar este ensayo, fué la que se lleva a cabo en el Departamento de Control de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos de Norte América.

Animal de ensayo.—Pericotes de 8 meses de edad, con peso promedio de 20 gr.

Primeramente se hizo una prueba preliminar para encontrar la dosis que mata la mitad de los pericotes, que se usaron en el ensayo. Para el efecto tomé 6 parejas y las inyecté con diferentes dosis en progresión aritmética. Ensayé con una solución de Levulinato de manganeso al 3%, en las siguientes dosis (Utilizando jeringa de insulina).

| | Dosis en cc. para 20 gr. | Dosis en peso para 20 gr. | Dosis en peso por kg. |
|----------------|-----------------------------|------------------------------|--------------------------|
| Primera pareja | 0.1 | 3 mgr. | 150 mgr. |
| Segunda pareja | 0.09 | 2.7 | 135 |
| Tercera pareja | 0.08 | 2.4 | 120 |
| Cuarta pareja | 0.07 | 2.1 | 105 |
| Quinta pareja | 0.06 | 1.8 | 90 |
| Sexta pareja | 0.05 | 1.5 | 75 |

Observé luego en qué grupo se produce el 50% de muertes:

| | | |
|------------|--------------|-----------|
| 1a. Pareja | 150 mgr./kg. | 2 muertes |
| 2a. Pareja | 135 | 2 " |
| 3a. Pareja | 120 | 2 " |
| 4a. Pareja | 105 | 2 " |
| 5a. Pareja | 90 | 2 " |
| 6a. Pareja | 75 | 1 " |

Se observaron los resultados de la prueba durante 6 días, para ver si en este trascurso se producen muertes. Se continuó el ensayo, tomando el dato obtenido en la primera prueba como punto de partida para señalar la dosis que se administró posteriormente, en relación logarítmica progresiva; inyectando para el caso, grupos de 10 pericotes: 5 machos y 5 hembras para cada dosis, hasta obtener 10|10 muertes en un solo ensayo. La observación se hizo durante 6 días para considerarla válida.

| Progresión logarítmica de la dosis por kg. de peso | Dosis en cc. para 20 gr. de animal | % de mortalidad |
|--|------------------------------------|-----------------|
| 75.0 | 0.050 | 00/100 |
| 76.6 | 0.051 | |
| 78.5 | 0.052 | |
| 80.0 | 0.053 | |
| 82.1 | 0.054 | |
| 84.0 | 0.056 | |
| 86.2 | 0.057 | |
| 88.0 | 0.058 | |
| 90.0 | 0.060 | 40/100 |
| 92.2 | 0.061 | |
| 94.3 | 0.062 | |
| 96.2 | 0.064 | |
| 98.8 | 0.065 | 50/100 |
| 100.4 | 0.066 | |
| 103.2 | 0.068 | |
| 105.0 | 0.070 | 60/100 |
| 109.0 | 0.072 | |
| 112.5 | 0.075 | 70/100 |
| 115.0 | 0.077 | |
| 117.5 | 0.079 | |
| 120.0 | 0.081 | 80/100 |
| 123.0 | 0.083 | |
| 125.0 | 0.085 | 90/100 |
| 128.5 | 0.086 | |
| 131.5 | 0.088 | |
| 135.0 | 0.090 | 100/100 |

Los respectivos "probits", se determinaron empleando la siguiente escala:

| | | |
|------|-----|--------|
| 0/10 | ... | 0.0 |
| 1/10 | ... | 3.7184 |
| 2/10 | ... | 4.1584 |
| 3/10 | ... | 4.4756 |
| 4/10 | ... | 4.7487 |
| 5/10 | ... | 5.0000 |

| | | |
|-------|-----|--------|
| 6/10 | ... | 5.2533 |
| 7/10 | ... | 5.5244 |
| 8/10 | ... | 5.8416 |
| 9/10 | ... | 6.2816 |
| 10/10 | ... | 0.0 |

Los correspondientes "probits" a la mortalidad fueron:

| Mortalidad | Probits |
|------------|---------|
| 0/10 | 0.0 |
| 4/10 | 4.7467 |
| 5/10 | 5.0000 |
| 7/10 | 5.5244 |
| 9/10 | 6.2816 |
| 10/10 | 0.00 |

La LD 50 del levulinato de manganeso por kg. de peso de animal fué 97.5 mgr.

Del Levulinato de calcio no fué necesario hacer determinación de toxicidad, por ser conocida su tolerancia y por lo tanto su gran manejabilidad según Cazzani (4) y Lecoq (14). Experimentos realizados en personas y animales, demostraron que no es tóxico.

ENSAYO DE RAQUITISMO EXPERIMENTAL

Utilicé el conejo como animal de ensayo; siendo la rata el animal más indicado para ensayos raquitógenos.

17 conejos de mes y medio de edad, de sexo macho, fueron sometidos a un período de cuatro semanas a la dieta raquitógena de Steenbocky y Black (10) constituida por:

| | |
|------------------|------|
| Maíz triturado | 76 % |
| Harina de gluten | 20 % |
| Calcio carbónico | 3 % |
| Cloruro de sodio | 1 % |

La relación de calcio a fósforo en esta dieta es de 4.5 a 1 (relación normal de 1.2 a 1), al igual que en la clásica dieta de Mc Collum (18). Esta relación es importante en cualquier dieta raquitógena, ya que en los animales (rata) el raquitismo se impide, si la proporción del calcio y fósforo de la dieta, es de 2 o inferior a esta cifra.

Durante el período experimental, los animales estuvieron al abrigo de la luz, para evitar la irradiación ultravioleta que pudiera impedir la aparición del raquitismo.

Se les pesó semanalmente con los siguientes resultados:

| Conejo | Edad | P. I. | 1a. s. | 2a. s. | 3a. s. | 4a. s. |
|--------|--------|-------|--------|--------|--------|--------|
| 1 | 1m 1/2 | 805 | 620 | 650 | + | |
| 2 | 1m 1/2 | 670 | 600 | 600 | 590 | + |
| 3 | 1m 1/2 | 695 | 585 | 585 | 590 | 600 |
| 4 | 1m 1/2 | 680 | 545 | 535 | 505 | 515 |
| 5 | 1m 1/2 | 640 | 600 | 605 | 605 | 600 |
| 6 | 1m 1/2 | 870 | 765 | 715 | 715 | 720 |
| 7 | 1m 1/2 | 700 | 630 | 620 | 565 | + |
| 8 | 1m 1/2 | 720 | 600 | 615 | 615 | + |
| 9 | 1m 1/2 | 640 | 605 | 610 | 620 | 600 |
| 10 | 1m 1/2 | 345 | 265 | 270 | 275 | + |
| 11 | 1m 1/2 | 655 | 590 | 565 | 505 | 500 |
| 12 | 1m 1/2 | 640 | 575 | 580 | 570 | 588 |
| 13 | 1m 1/2 | 605 | 605 | 510 | 530 | 555 |
| 14 | 1m 1/2 | 805 | 705 | 665 | 575 | 600 |
| 15 | 1m 1/2 | 285 | + | | | |
| 16 | 1m 1/2 | 305 | + | | | |
| 17 | 1m 1/2 | 580 | 460 | + | | |

De los diecisiete conejos sometidos a la dieta raquitógena, sobrevivieron nueve, apreciándose disminución de peso en todos hasta la tercera semana, teniendo que incorporar en la cuarta semana 10 % de caseína, que los hizo incrementar ligeramente su peso, pero sin alcanzar el inicial. Casi todos presentaron señales de xeroftalmía.

Control radiográfico y bioquímico de conejos normales.—

El control radiográfico y bioquímico de conejos normales lo hice en conejos no sometidos a dieta raquitógena, tomándose las radiografías cuando contaban dos meses y medio de edad.

La interpretación de las placas radiográficas la hizo el radiólogo Dr. González Vera.

Control bioquímico.— Se determinó calcio, fósforo y fosfatasa alcalina en suero de conejos normales.

El calcio y fósforo se encuentra en el suero sanguíneo en cantidad constante, en condiciones fisiológicas. La fosfatasa alcalina en general, desde los trabajos de Robinson en 1929 (10), se probó que interviene en el proceso de osificación (calcificación), al hidrolizar los ésteres orgánicos de fósforo (hexamono-fosfórico, glicerofosfórico, etc.), liberando fosfato inorgánico que se deposita en la zona de osificación. Key en 1929 y posteriormente Smith, Bodansky-Jaffé, Robert y otros demostraron que su actividad en el suero estaba aumentada en diferentes ocasiones (afecciones hepáticas, etc.), pero sobre todo en las enfermedades de los huesos.

Los resultados obtenidos en estas determinaciones fueron los siguientes:

| Conejo | | | Peso en gr. | Calc. Mg. % | Fósforo total Mgr. % | Fósforo | Fosfatasa |
|--------|-------|---------|----------------|----------------|-------------------------|------------|-----------|
| Normal | Sexo | Edad | | | | Inorgánico | alcalina |
| | | | | | | Mgr. % | U.B. |
| A | Macho | 75 días | 1,450 | 16.5 | 18.53735 | 9.11674 | 6.46139 |
| B | Macho | " | 1,400 | 20 | 18.75923 | 9.66486 | 9.09437 |
| C | Macho | " | 1,390 | 17.5 | 15.53735 | 8.75231 | 6.78504 |

Determinación de fosfatasa.— Usé la técnica de Bodansky (13) modificada, en la que se determina el fosfato mediante el método de Fiske Subarow. Trabajé con fofocolorímetro.

La actividad de la Fosfatasa se apreció en unidades Bodansky.

Determinación de Calcio.— Se empleó la técnica de Clark-Collip (13), modificación del método de Kramer-Tisdall.

Control radiográfico de los animales sometidos a la dieta raquitógena.— Las placas radiográficas de las extremidades superiores e inferiores de los conejos números: 4, 5, 6, 9, 11, 12, 13, 14, tomadas después de 30 días de sometido el animal a dieta raquitógena, ofrecieron ligera calciopenia en todos los segmentos óseos visualizados.

El control bioquímico de los conejos sometidos a la dieta raquitógena, comprobó lo siguiente:

| Conejo | S | Edad | Pesc | Calcio | Fósforo | Fósforo | Fosfatasa |
|--------|---|---------|---------|--------|-----------|-------------|-------------|
| | | | | mgr. % | T. mgr. % | Ing. mgr. % | alcal. U.B. |
| 4 | M | 75 días | 515 gr. | 12 | 6.52328 | 2.91389 | 3.56939 |
| 5 | M | " | 600 " | 12 | 7.78558 | 5.43648 | 2.344910 |
| 6 | M | " | 720 " | 12 | 5.97344 | 2.27432 | 3.69910 |
| 9 | M | " | 600 " | 12 | 7.57855 | 2.21305 | 5.36550 |
| 11 | M | " | 500 " | 12 | 5.97342 | 2.81189 | 3.16153 |
| 12 | M | " | 588 " | 12.1 | 4.58119 | 3.98228 | 0.59891 |
| 13 | M | " | 555 " | 12 | 4.59752 | 5.79444 | 3.15450 |
| 14 | M | " | 600 " | 12 | 6.93543 | 3.98228 | 2.95315 |

Los conejos que sobrevivieron a la dieta raquitógena experimentaron disminución de Calcio, Fósforo y Fosfatasa alcalina del suero sanguíneo, en comparación con las cifras obtenidas en conejos normales.

El control radiográfico no arrojó signos de raquitismo, en comparación con las clásicas radiografías de Burdillón, Bruce, Fischmann y Webster (2), en las que se pueden apreciar diversos estadios del raquitismo producido en ratas, hasta la unión de las epifisis con las diáfisis para formar la línea de crecimiento; se observó solamente imágenes de calciopenia. Esto haría suponer:

1). — Que no basta una dieta raquitógena para producir raquitismo en una generación, sino que sería necesario predisponer los organismos de los progenitores suministrándoles dieta y ambiente adecuado.

2). — Que la dieta raquitógena para ratas, no produce raquitismo en conejos.

Por el control bioquímico, si es que el conejo respondiera como las ratas con hiperfosfatemia, hipofósforemia y calcemia normal para diagnosticar raquitismo, no lo podríamos confirmar a pesar de haber hipofósforemia, muy característica del raquitismo.

Se puede asegurar el estado carencial del animal a la cuarta semana de dieta raquitógena, confirmado por la disminución de peso, estacionamiento del crecimiento en comparación con los conejos normales, disminución de calcio y fósforo y presencia de xeroftalmia.

EXPERIMENTACION DEL INYECTABLE DE LEBULINATO DE CALCIO Y MANGANESO

Los conejos fueron separados en tres grupos, suministrándoles la dieta raquitógena, aumentada de caseína que ya se le había añadido al entrar a la cuarta semana; además, se les permitió un poco de luz en su vivienda, y con intervalo de un día por medio se les inyectó diez veces por vía venosa, con las sustancias farmacológicas que se trataba de estudiar:

Levulinato de calcio al 10 %.

Levulinato de manganeso al 0.6 %.

La dosis total inyectada, se indica enseguida:

| Conejo | Levulinato de calcio | Levulinato de manganeso |
|--------|----------------------|-------------------------|
| 11 | 2.5 gr. | 102 mgr. |
| 12 | 2.5 gr. | 102 mgr. |
| 13 | 2.5 gr. | 102 mgr. |
| 4 | — | 102 mgr. |
| 5 | — | 102 mgr. |
| 14 | — | 102 mgr. |
| 9 | 2.5 gr. | — |
| 6 | 2.5 gr. | — |

Observaciones.— No se presentó ningún caso de intolerancia con la dosis administrada de Levulinato de calcio y manganeso, Levulinato de manganeso y Levulinato de calcio, aisladamente; no se apreció aumento de temperatura después de la inyección de Levulinato de manganeso; los síntomas de xeroftalmia que aparecieron con la dieta, desaparecieron a la segunda inyección, especialmente con Levulinato de calcio y manganeso y

aumentó el peso en todos los conejos sometidos a la experimentación, como se aprecia en el cuadro siguiente:

Levulinato de calcio y manganeso

| Conejo | Primera semana | Tercera semana |
|--------|----------------|----------------|
| 11 | 960 gr. | 1090 gr. |
| 12 | 780 gr. | 875 gr. |
| 13 | 875 gr. | 1000 gr. |

Levulinato de manganeso

| Conejo | Primera semana | Tercera semana |
|--------|----------------|----------------|
| 4 | 760 gr. | 880 gr. |
| 5 | 840 gr. | 965 gr. |
| 14 | 700 gr. | 875 gr. |

Levulinato de Calcio

| Conejo | Primera semana | Tercera semana |
|--------|----------------|----------------|
| 9 | 775 gr. | 850 gr. |
| 6 | 850 gr. | 950 gr. |

El control radiográfico de conejos sometidos al tratamiento inyectable, proporcionó los siguientes resultados: En los conejos 11, 18 y 13, veinte días después del tratamiento con inyecciones de Levulinato de calcio y manganeso, mostró ligero engrosamiento de las extremidades diafisarias (línea diafisaria) por aumento de densidad en las mismas, (sobrecarga de Calcio), especialmente en las líneas inferiores de la diáfisis del cúbito y radio; en los conejos 4, 5 y 14, veinte días después del tratamiento con inyecciones de Levulinato de manganeso, presentan las mismas características de las placas anteriores, presentando, además, el conejo N° 5 engrosamiento en las líneas diafisarias de ambos húmeros; en los conejos 9 y 6, veinte días después del tratamiento con inyecciones de Levulinato de calcio, mostraron ligero engrosamiento de las extremidades diafisarias (línea diafisaria), por aumento de densidad, aunque menos marcada. Los núcleos epifisarios también ligeramente opacos.

El Dr. Oscar Miro Quesada C. opinó que los conejos normales y sometidos a dieta carencial no ofrecían diferencia apreciable radiográficamente; los conejos tratados con los inyectables, aumento claro de la densidad radiográfica a nivel de la zona proximal de la línea de crecimiento de la tibia y de las zonas distales del cúbito y radio. Objetivación de neoformación ósea.

El control bioquímico de los conejos tratados con los inyectables proporcionó los siguientes datos:

Levulinato de calcio y manganeso

| Conejo | Edad | Peso | Calcio mgr. % | Fósforo T. mgr. % | Fósforo I. mgr. % | Fosfatasa alcalina U.B. |
|--------|---------|----------|------------------|----------------------|----------------------|----------------------------|
| 11 | 75 días | 1090 gr. | 15 | 18.75923 | 8.36726 | 10.39197 |
| 12 | " | 875 " | 15 | 15.53761 | 7.48355 | 8.05406 |
| 13 | " | 1000 " | 10 | 4.59752 | 4.47447 | 0.12305 |

Levulinato de Manganeso

| Conejo | Edad | Peso | Calcio mgr. % | Fósforo T. mgr. % | Fósforo In. mgr. % | Fosfatasa alcalina U.B. |
|--------|---------|---------|------------------|----------------------|-----------------------|----------------------------|
| 4 | 2m 1/2. | 880 gr. | 14 | 12.49230 | 7.28986 | 5.20244 |
| 5 | 2m 1/2 | 965 gr. | 13.5 | 10.94000 | 8.36726 | 2.57274 |
| 14 | 2m 1/2 | 875 gr. | 14.5 | 22.01441 | 6.48398 | 15.52643 |

Levulinato de Calcio

| Conejo | Edad | Peso | Calcio mgr. % | Fósforo T. mgr. % | Fósforo In. mgr. % | Fosfatasa alcalina U.B. |
|--------|--------|---------|------------------|----------------------|-----------------------|----------------------------|
| 9 | 2m 1/2 | 850 gr. | 20 | 15.33715 | 7.03611 | 8.30104 |
| 6 | 2m 1/2 | 950 gr. | 15 | 15.26229 | 7.25983 | 8.00326 |

CONCLUSIONES

1a.— Se ha estudiado por primera vez en el Perú y experimentalmente en conejos, la dieta raquitógena de Steemboock y Black y la acción farmacodinámica del Levulinato de calcio y manganeso.

2a.— Se investigó la dosis tóxica media del Levulinato de manganeso (LD 50), encontrándose que es 95.5 mlg. por kg. de peso del animal; no se hizo lo mismo con el Levulinato de calcio, por ser una sal casi atóxica.

3a.— De 17 conejos sometidos a dieta raquitógena durante 30 días, sólo sobrevivieron 9, comprobándose disminución de peso, calcemia, fosforemia y fosfatasas alcalina y aparición de xeroftalmia.

Las radiografías de las extremidades superiores e inferiores, revelaron imágenes de ligera calciopenia, en todos los segmentos óseos visualizados. No se encontraron las características bioquímicas del suero sanguíneo de los animales raquitizados.

4a.— La administración por vía parenteral del Levulinato de calcio y manganeso a conejos en "estado carencial", determinó aumento considerable de peso, desaparición de la xeroftalmia

a la segunda inyección e incremento de calcio, fósforo y fosfatasa alcalina en la sangre. Las radiografías tomadas veinte días después de haber comenzado la administración del fármaco, revelaron que había sobrecarga de calcio a nivel de la zona diafisis-epifisaria (osteoclerosis del cúbito y radio). No se presenta en síntomas de intolerancia, ni tampoco fiebre.

5a.— En la experimentación se empleó inyectables de levulinato de calcio y levulinato de manganeso, separadamente, así como la mezcla de ambas sales. De los preparados en referencia, mayor acción farmacodinámica presentó la mezcla de las sales, que se manifiesta por aumento de calcio, fósforo y fosfatasa alcalina, indicando que hay proceso de neoformación ósea.

6a.— El levulinato de manganeso, origina aumento de calcio y fósforo sanguíneo y disminuye la fosfatasa alcalina, favoreciendo la osteogenesis por fijación de la fosfatasa de los huesos.

BIBLIOGRAFIA

- 1.— Bodansky M. y Bodansky O.— Bioquímica de la enfermedad.— Pág. 401-403.— Méjico 1942.
- 2.— Burn J. H.— Biological Standarization.— Pág. 11-219.— Oxford 1937.
- 3.— Cantarrow A. and Trumper N.— Clinical Biochemistry.— Pág. 167.— Philadelphia 1945.
- 4.— Codex Medicamentarius Gallicus.— Suplemento.— Tomo 2o.— Pág. 58.— París 1939.
- 5.— Corona Leonidas.— Química normal y patológica de la sangre.— Pág. 1313.— Santiago 1948.
- 6.— Farmacopea de los E.E.U.U. de Norte América.— Edición XIII.— Pag. 658-668 y 757.— Pennsylvania 1947.
- 7.— Hamilton Beugt, Walter J. and Highman, J. F.— The changes in total Calcium content of the bones during the development of Rickets.— "Journal of Nutrition".— Vol. 15.— Pág. 177.— Philadelphia 1938.
- 8.— Harrow Benjamin.— Textbook of Biochemistry.— Pág. 181.— Philadelphia 1946.
- 9.— Harrow Benjamin.— Tratado de Bioquímica y Manual de Prácticas de Bioquímica.— Pág. 580.— Méjico 1950.
- 10.— Hawek Bhillp, Oser Osmard and Summerson William.— Practical Physiological Chemistry.— Pág. 584-589.— Philadelphia 1947.
- 11.— Lecoq Raoul.— Le levulinate de colcium et ses propiétés acidosisques.— "Annales Pharmaceutiques francaises".— Vol. VI.— Pág. 322.— París 1948.
- 12.— Marenzi, Cardini, Banfi.— Bioquímica Analítica Cuantitativa.— Pág. 922.— Buenos Aires 1947.
- 13.— National Formulary.— Pág. 109-110.— Washington D. C. 1946.
- 14.— Ruiz Guijón José.— Métodos Biológicos de Valoración de Hormonas, Vitaminas y Drogas.— Pág. 165.— Madrid 1943.
- 15.— Soldman Torald.— Farmacología y sus aplicaciones a la Terapéutica.— Pág. 1258.— Barcelona 1949.

Estos enfermos es frecuente que se consideren como nerviosos o neurasténicos, o afectos a procesos infecciosos latentes si la distermia es el síntoma predominante. En realidad, se trata de cuadros que reproducen exactamente el síndrome vegetativo o psicovegetativo basedowide, y representan un estado residual del adenoma tóxico, y, sobre todo, de la enfermedad de Graves-Basedow.

No se reducen a estas formas los síndromes post-tiuracílicos. En otro grupo menos numeroso, de enfermos, el cuadro clínico reproduce el síndrome que Marañón ha descrito con el nombre de "Síndrome ABD" (adiposidad-basedow-distermia); es decir: 1o. Una tendencia clara a la adiposidad, con las características de las adiposidades hipotálamo-hipofisarias, bien del tipo de la plétora basófila de Cushing, bien, con más frecuencia, de tipo del síndrome adiposo-genital de Froelich; 2o. Los síntomas de la serie nerviosa del Graves-Basedow: temblor, taquicardia, a veces emotividad, inestabilidad psíquica, y 3o. Distermia, en forma de febrícula vespertina, discreta, sin alcanzar casi nunca los 38°, con las características habituales de las distermias nerviosas (bien toleradas subjetivamente y muy influenciadas por el ejercicio y por la tensión premenstrual). Este síndrome ABD, que muchas veces aparece espontáneamente, es, pues, en otras ocasiones, una consecuencia de la terapéutica tiuracílica.

Un tercer grupo de casos de hipertiroidismo tratados por el Tiuracil y sus derivados, presenta el síndrome exoftálmico, en sus distintos grados, desde la simple protrusión del globo ocular, con ligera retracción del párpado, hasta las graves formas del exoftalmos oftalmopléjico.

En un cuarto grupo de casos, el tratamiento tiuracílico da lugar a síndromes de mixedema inicial o completo. Este "mixedema post-tiuracílico" puede ser debido a dosis relativamente pequeñas de la droga antitiroidea. Es de advertir que en estos mixedemas post-tiuracílicos como en los postoperatorios o post-radioterápicos, a veces la intensidad del cuadro hipotiroideo es mucho más marcado que la disminución del metabolismo basal.

Y aún podría añadirse un cuarto grupo de síndromes post-tiuracílicos, en aquellos casos en los que desaparecen, tras el tratamiento, todos los síntomas funcionales de la enfermedad, pero persiste el bocio, la hiperplasia del tiroides, ligeramente disminuída, o a veces, ligeramente aumentada.

La explicación de estos síndromes post-tiuracílicos parece bastante clara a la luz de los datos actuales. Las drogas tiuracílicas al actuar sobre el tiroides, inhiben la formación de la tiroxina, y el descenso de ésta hace disminuir o desaparecer los síntomas metabólicos o tiroideos, dependientes de la tiroxina. Pero al disminuir la concentración de la tiroxina en la sangre, la actividad tirotrópica del lóbulo anterior de la hipófisis pierde su freno normal, que es la tiroxina, y se produce un exceso de hormona tirotrópica, que explica el eventual aumento del ta-

maño del tiroides y el exoftalmos. Y, además, los síntomas de la serie vegetativa (palpitaciones, taquicardia, nerviosidad, inestabilidad vasomotora, temblor), probablemente debidos a una actividad irregular de los centros hipotalámicos, no son afectados por este proceso de inhibición tiroidea y persisten.

La neurosis vegetativa post-tiuracilica se debe a la disminución de la concentración de tiroxina que intensifica la actividad prehipofisaria, y la actividad hipotalámica. Quizá la hiperactividad hipofisaria se produzca por intermedio de esa hiperactividad de los centros hipotalámicos.

En los casos de síndrome adiposidad-basedow-distermia (ABD), la explicación sería la misma, es decir, la persistencia y aun agravación de los síntomas de la serie vegetativa, añadiéndose dos manifestaciones de segura patogenia hipotalámica: la adiposidad y la distermia.

En los casos de síndrome exoftálmico, puede pensarse que la inhibición de la formación de tiroxina, a la vez que atenúa o suprime la sintomatología hipertiroidea, produce un marcado incremento de la hormona tirotrópica o de la hormona exoftalmizante, que se elabora en el lóbulo anterior de la hipófisis.

Si la supresión de la tiroxinogénesis por el tiuracilo es muy profunda, los síntomas hipertiroideos no solo desaparecen, sino que son sustituidos por síntomas hipotiroideos, constituyéndose el síndrome mixedema posttiuracílico, ya puro, ya coincidiendo con algunos síntomas de la serie hipotálamohipofisaria, como el exoftalmos, el temblor, la taquicardia, etc.

Finalmente, puede desaparecer toda la sintomatología funcional y persistir sólo el bocio gracias a la acción excitante de la hormona tirotrópica prehipofisaria.

Sobre el valor clínico de la carotinemia por los Drs. G. Marañón y A. Benítez de Huelva.— “Boletín del Instituto de Patología Médica”.— Vol. VI.— No. 5.— Pág. 81.— Madrid, Mayo 1951.

Es muy poco conocido el mecanismo de la relación entre la función tiroidea y la Vitamina A. Pero es seguro que esa relación existe. Los datos clásicos de Abelin, Euler, etc., hacían pensar en un antagonismo entre la tiroxina y la Vitamina A, de cuyo antagonismo se seguiría el aumento de Vitamina A en el hipotiroidismo y su disminución en el hipertiroidismo. Teóricamente, el hipotiroidismo se aliviaría con una dieta pobre en Vitamina A; y desde luego, se ha dicho que el hipertiroidismo se alivia, por el contrario, agregando a la ración de estos enfermos dosis convenientes o preparados de dicha Vitamina.

Suponen otros que la presencia de la Vitamina A es necesaria para la síntesis de la tiroxina a partir del yodo inorgánico; y así, en el animal, con una dieta privada de Vitamina A, se dificultaría la normal formación de esta hormona. Algunos autores consideran la falta de esta hormona como uno de los elementos patogénicos de la producción de ciertas insuficien-

cias tiroideas, y, colectivamente, del bocio endémico. Esta afirmación tiene poca verosimilitud, ya que, en condiciones esporádicas, es muy difícil, aun en momentos difíciles de la vida, que exista una disminución suficientemente intensa y prolongada de la Vitamina A para producir estos efectos, aunque sí otros; y en los pueblos con endemia cretínica, a pesar de su pobreza de alimentación, lo probable es que no falten tampoco los elementos vegetales ricos en esta vitamina y aun algunos de los de naturaleza animal portadores de dicha vitamina A.

Para otros, a su vez, la presencia de tiroxina sería indispensable para la transformación de los carotenos o provitaminas A en Vitamina A, de donde el aumento de la carotinemía cuando la tiroxina es insuficiente; y la disminución de esta carotinemía por la ingestión de pequeñas dosis de tiroxina.

Hay, sin embargo, dos hechos clínicos, en relación con este problema, que parecen indudables, a saber: que la Vitamina A es útil en el tratamiento del hipertiroidismo, y que en el mixedema hay aumento de carotinemía, al cual se ha atribuido, por una parte, el color amarillento de limón o de pergamino de muchos hipotiroideos, y por otro, la hiperqueratosis folicular, peripilar, que no pocos de estos enfermos hipotiroideos presentan, afectando a la cara anterior del muslo, a la posterior del brazo y más raramente a la cara anterior del tronco o a otros territorios.

Para contribuir al conocimiento de este problema Marañón y Benítez han investigado la carotinemía y la concentración de Vitamina A en la sangre de 22 casos, siguiendo la técnica de Kjmle. Con esta técnica, las cifras que se consideran como normales son 250-300 gammas para la betacarotina, que es el caroteno más importante entre los diversos (se conocen más de 10) carotenos que sirven de origen a la Vitamina A. Probablemente estas cifras, a pesar de su amplitud, admiten todavía, un margen mayor de variaciones, en condiciones normales.

Dividen los resultados obtenidos en cinco grupos: carotinemía inferior a la normal (menos de 250 gammas); normal (entre 250 y 300 gammas); ligeramente aumentada (+) (entre 300 y 400 gammas); claramente aumentada (++) (entre 400 y 500 gammas); e intensamente aumentada (+++) (por encima de 500 gammas). En el cuadro siguiente se resumen las observaciones:

| | |
|--|--------|
| Carotinemía infranormal (—) (Menos de 250 g.) | 4.4 % |
| Carotinemía normal (N) (Entre 250 y 300 g.) | 28.5 " |
| Ligera hipercarotinemía (+) (Entre 300 y 500 g.) | 52.3 " |
| Clara hipercarotinemía (++) (Entre 400 y 500 g.) | 9.5 " |
| Intensa hipercarotinemía (+++) (Más de 500 g.) | 9.5 " |

En la mayoría de los casos de xantosis unida a insuficiencia tiroidea o al eunucoidismo (en el que es también frecuentísimo el mismo color amarillo-limón, de pergamino, que se observa en

el mixedema) o en la xantosis que acompaña a otros procesos patológicos, no endocrinos, hay aumento de carotinemia.

Esta hipercarotinemia, en la mitad de los casos (52,34 por 100), es discreta. Solamente apareció en forma clara o intensa en 9,5 y 9,5, respectivamente.

En general, la intensidad de la hipercarotinemia guarda relación con la intensidad del color amarillo que se aprecia en la clínica. A su vez, esta intensidad del color suele ser proporcional, en los casos de mixedema, a la intensidad de la insuficiencia tiroidea. Suele haber relación entre la intensidad de la hipercarotinemia y la intensidad de la hipercolesterinemia, en la insuficiencia tiroidea. En varios de los casos había también una relación entre la intensidad de la hipercarotinemia y la intensidad del hipometabolismo basal; sin embargo, esta determinación comparativa se ha hecho en pocas observaciones, por tratarse, con frecuencia, de niños, en los que las cifras del metabolismo basal son poco significativas.

Es de advertir, la no relación entre las cifras de carotinemia y las de Vitamina A. Dan la impresión de que estas últimas se mantienen con una fijeza mayor a través de las condiciones patológicas diversas.

De todos los casos de mixedema con hipercarotinemia, sólo había hiperqueratosis folicular en cuatro casos. No hay relación entre la intensidad de la hipercarotinemia y la presencia e intensidad de la hiperqueratosis.

Tanto la hipercarotinemia como sus manifestaciones clínicas (color amarillo e hiperqueratosis), se modifican por el tratamiento tiroideo.

Desde el punto de vista pronóstico y diagnóstico, la determinación de la carotinemia no tiene valor.

Traumatismo y Cáncer por Vidaurreta Aparicio, J.— "Domus Medici".— No. 111, pág. 55, Julio-Septiembre, Madrid 1952.

En el año 1900 se dieron a conocer observaciones que demostraron las relaciones existentes entre traumatismos y cáncer. En el XX Congreso de Cirugía, en 1907, apareció un trabajo de conjunto hecho por Segond, y posteriormente, es el II Congreso Internacional de Accidentes del Trabajo, celebrado en Dusseldorf, numerosos investigadores y clínicos dieron a conocer sus observaciones, siendo de recordar las de D'Olivier, Muller, Cordonier y otros. También se ocuparon de este problema en el X Congreso de Medicina Legal, de Madrid, mayo 1942.

En trabajo presentado en marzo de 1948, en las Sesiones Científicas del Instituto Nacional de Medicina y Seguridad del Trabajo de Madrid, el autor describió una gran cantidad de datos bibliográficos y datos de clínicos muy interesantes, haciendo destacar las conclusiones de Segond, el que considera que el traumatismo es una causa no determinante, más bien ocasional



de los tumores malignos, pero que debe estudiarse con detenimiento cada caso particular y exigir, para poder admitir la responsabilidad del accidente, las cinco garantías siguientes:

- 1a.— Autenticidad del traumatismo.
- 2a.— Importancia.
- 3a.— Integridad de la región herida antes del accidente.
- 4a.— Correspondencia exacta entre la herida y el tumor.
- 5a.— Fecha exacta de la aparición del tumor en relación con la del accidente.

Las cuatro primeras condiciones no necesitan comentario alguno; la quinta es de una interpretación mucho más delicada. Claramente se ve la dificultad de tomar determinaciones definitivas sobre la influencia del traumatismo en el desarrollo del cáncer, si bien es preciso continuar con gran interés el estudio de estos problemas, que pueden influir de una manera notable en los nuevos puntos de vista de las enfermedades consecutivas a los accidentes del trabajo.

Tratamiento con Cloromicetina de quince casos de Fiebre Tifoidea por Alves García, A.— “Anales de la Casa de Salud de Valdecilla”.— Vol. XIII, No. 3, pág. 53-62.— Santander 1952.

Refiere quince casos de fiebre tifoidea, tratados con cloromicetina, con exposición del tiempo de evolución de la enfermedad, carácter grave o leve, así como la pauta y duración del tratamiento.

Refiere, asimismo, la incidencia de recaídas, el tiempo de observación de los enfermos tras la supresión del tratamiento, el número de complicaciones habidas y el índice de mortalidad, que fué nulo.

El autor señala 20 por ciento de recaídas, llegando a la conclusión que éstas no guardan relación ni con el tiempo de evolución de la infección, ni con la mayor o menor gravedad del proceso, ni con la cantidad de cloromicetina administrada y ni siquiera con la duración del tratamiento, si bien cree, en relación con este último extremo, que un tratamiento lo suficientemente prolongado y extendido a los días en que las recaídas tienen lugar, puede evitarlas.

Tampoco ha observado ninguna relación entre el tiempo invertido en alcanzar la apirexia y la presentación de recaídas. No ha comprobado que éstas se produjesen por segunda vez, a pesar de haber vigilado a los enfermos que recayeron, por un tiempo superior a los quince días.

Se presentaron vómitos en tres enfermos, y en los quince, sudoración profusa en los dos o cuatro días siguientes al descenso de la temperatura a sus límites normales.

Finalmente, señala el positivo adelanto que representa la cloromicetina en el tratamiento de la fiebre tifoidea, que ha de ser completado con una cuidadosa vigilancia del enfermo.